

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

Numéro 3

Contribution à l'Étude

de

l'Anesthésie des Troncs nerveux par la Cocaïne

(Variations de la chronaxie du nerf moteur sciatique de Grenouille)

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Mars 1935

par

Bérangère BRIOLET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Jury : { MM. COUTIÈRE, Président
LAUNOY, Professeur
RÉGNIER, Agrégé

LE MANS

Imprimerie L. CHAUDOURNE

15, rue Marchande

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1934-1935

Numéro 3

Contribution à l'Étude

de

l'Anesthésie des Troncs nerveux par la Cocaïne

(Variations de la chronaxie du nerf moteur sciatique de Grenouille)

THÈSE

pour l'obtention du Diplôme de

Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

présentée et soutenue le Mars 1935

par

Bérangère BRIOLET

Pharmacien de la Faculté de Paris

Jury : { MM. COUTIÈRE, Président
LAUNOY, Professeur
RÉGNIER, Agrégé

LE MANS

Imprimerie L. CHAUDOURNE

15, rue Marchande

1935



Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. GUÉRIN, *Doyen*, O. ✱, ☞ I.
P. LEBEAU, *Assesseur*, O. ✱, ☞ I.
P. DESPORT, *Secrétaire*, ✱, ☞ I.

PROFESSEURS

MM. GUÉRIN, O. ✱, ☞ I... Botanique générale.
PERROT, O. ✱, ☞ I. Histoire naturelle des médicaments.
COUTIÈRE, O. ✱, ☞ I. Zoologie.
LEBEAU, O. ✱, ☞ I. Pharmacie chimique.
BOUGAULT, ✱, ☞ I. Chimie analytique.
GORIS, O. ✱, ☞ I.... Pharmacie galénique.
TASSILLY, O. ✱, ☞ I. Physique.
DAMIENS, ✱, ☞ I... Chimie minérale.
HÉRISSEY, O. ✱, ☞ I. Chimie biologique.
SOMMELET, ✱, ☞ I. Chimie organique.
LUTZ, ✱, ☞ I..... Cryptogamie et Microbiologie.
FABRE, ☞ I..... Toxicologie.
LAUNOY, O. ✱, ☞ I.. Professeur sans chaire.
Doyen honoraire : M. RADAIS, O. ✱, ☞ I.
Professeurs honoraires : MM. BÉHAL, G. O. ✱, ☞ I.
et DELÉPINE, O. ✱, ☞ I., membres de l'Institut
et GUERBET, ✱, ☞ I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, ✱, ☞ I. Législation et Déontologie
pharmaceutiques.
LAUNOY, O. ✱, ☞ I..... Pharmacodynamie.
DELABY, ✱, ☞ I..... Hydrologie et Hygiène.
PICON, ☞ I..... Minéralogie.
BACH, ☞ I..... Microbiologie.
FLEURY, ☞ I..... Chimie organique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. DELABY, ✱, ☼ A.
PICON, ☼ I.
MASCRÉ, ☼ I.
FLEURY, ☼ I.

MM. BACH, ☼ I.
RÉGNIER, ☼ I.
BEDEL, ☼ I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDEL, ☼ I., *agrégé*, chargé des T. P.
de 1^{re} année..... Chimie générale.
FLEURY, ☼ I. et REGNIER, ☼ I. :
agrégés, chargés des travaux de Chimie analytique.
SOUÈGES, ☼ I..... Micrographie.
LEROUX, ☼ I..... Physique.
DEVAL, ✱, ☼ I..... Microbiologie.
DELABY, ✱, ☼ I., PICON, ☼ I. ¹et
MASCRÉ, ☼ I. : *agrégés*, chargés des
travaux généraux de 4^e année.
Bibliothécaire en Chef : M. BERNARD, ☼ I.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUTIERE

Professeur à la Faculté de Pharmacie,

Membre de l'Académie de Médecine.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUNOY

Professeur à la Faculté de Pharmacie.

En l'assurant de mes sentiments dévoués.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RÉGNIER

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD

En témoignage de ma respectueuse affection.

INTRODUCTION

Sur les conseils de M. le Professeur Agrégé BÉNARD, nous avons, il y a quelques années, abordé l'étude des anesthésies produites sur les troncs nerveux par des anesthésiques locaux nouveaux. Pour ceci nous avons employé la méthode mise au point par M. le Professeur Agrégé RÉGNIER, utilisant la variation des paramètres de l'excitabilité : chronaxie et rhéobase, sous l'influence des anesthésiques locaux.

Nous avons été amenée ainsi à soumettre nos essais à M. RÉGNIER et nous avons depuis, travaillé sous sa direction. Disons tout de suite que, sur ses conseils, nous ne nous sommes pas bornée à appliquer les techniques qu'il avait eu l'occasion de mettre au point, avec M. CARDOT, pour l'étude des corps anesthésiques nouveaux, mais que nous avons particulièrement cherché à apporter des précisions sur ces techniques et sur les phénomènes qu'il avait lui-même observé, il y a quelques années.

L'on sait que l'anesthésie est un phénomène encore très mal connu. L'action des substances anesthésiques locales sur les cellules végétales ou animales isolées présente déjà une complexité extrêmement grande. Il suffit, pour s'en rendre compte, de parcourir les travaux qui ont été poursuivis sur cette question et de prendre connaissance des très nombreuses théories qui ont été émises. L'anesthésie clinique apporte des éléments de complication supplémentaires : les éléments nerveux sont protégés par des

couches cellulaires : épithéliums, tuniques de tissus que la substance chimique doit traverser avant d'exercer son action. Ils sont protégés encore souvent par la sécrétion de liquides dont la concentration en albumine, en sels, et plus particulièrement en ions H va jouer un rôle prépondérant. Nous pouvons donc dire que l'attaque des éléments nerveux subira, du simple fait de la constitution des tissus, des variations encore mal connues. Mais nous nous trouverons encore en présence d'autres difficultés quand nous voudrons chercher par quelle réaction répondra la cellule nerveuse à cette attaque anesthésique. De ce point de vue et malgré les progrès récents extrêmement importants qu'on apporté les conceptions de M. LAPICQUE avec la notion nouvelle de chronaxie, nous pouvons dire que la clarté n'a pas été entièrement faite.

Nous nous trouvons d'abord en présence de difficultés tenant à la durée de l'action anesthésique ; il est en effet classique d'admettre qu'avant de produire la baisse attendue de l'excitabilité, il se produit tout d'abord, de façon le plus souvent fugace, un accroissement de cette excitabilité. Ensuite nous rencontrons des difficultés dues à la conservation du tissu excitable : les éléments nerveux doivent être le plus souvent maintenus en survie et il n'est pas absolument prouvé que, dans ces conditions, même dans des solutions équilibrées avec le plus grand soin, le maintien de l'excitabilité nerveuse se fasse sans modification.

De plus, les résultats peuvent ne pas être absolument semblables, selon que l'on fait agir l'excitation électrique directement sur la partie du nerf anesthésié, ou en amont de cette partie, c'est-à-dire selon que l'anesthésique local agit directement sur l'excitabilité du nerf ou sur la conductibilité de l'excitation nerveuse. En somme nous ne savons nettement qu'une seule chose, c'est que toute action narcotique pour être purement anesthésique, doit être réversible. Pourtant

nous verrons avec quelle facilité on passe, sans s'en rendre compte, de l'action anesthésique à des actions véritablement toxiques pour lesquelles la réversibilité n'existe plus.

Nous voyons donc à quel point l'étude systématique d'une action anesthésique est nécessaire et combien elle sera difficile particulièrement dans son interprétation.

M. RÉGNIER a, dans ces dernières années, apporté un certain nombre de précisions en ce qui concerne la marche de l'anesthésie produite sur les troncs nerveux. Il a utilisé pour ceci la mesure de la chronaxie des troncs nerveux, traités de différentes manières, par divers produits. Il a pu ainsi mettre au point un certain nombre de méthodes de mesure de l'anesthésie locale produite sur le tronc nerveux moteur (sciatique-gastrocnémien de grenouille) sur le tronc sensitif (sciatique-gastrocnémien de grenouille) et sur la partie sensible du réflexe linguo-maxillaire de CARDOT et LAUGIER (nerf lingual du chien) qui présente le grand avantage de répondre à une seule excitation. Il a pu ainsi comparer entre elles les actions anesthésiques de la cocaïne et de ses principaux succédanés. Il a pu, enfin, montrer, en collaboration avec VALLETTE, que les processus de fixation de la substance chimique sur les troncs nerveux s'effectuaient suivant les lois classiques de l'absorption. Il nous a conseillé, pour apporter des bases encore plus certaines à l'étude des phénomènes dont nous venons de parler, de reprendre d'une façon plus minutieuse l'étude des faits déjà constatés, de vérifier, à l'aide de ces résultats nouveaux, la valeur de ceux-ci et celle des travaux effectués tant en France qu'à l'Etranger sur le même sujet, et de chercher, en effectuant de nouvelles expériences, à interpréter certains des phénomènes constatés.

Nous avons choisi pour cette étude l'anesthésique local type : la cocaïne, et nous avons appliqué l'anes-

thésique au tronc nerveux dont le fonctionnement nous semble être le plus simple : le tronc nerveux moteur. Nous avons effectué, sur le sciatique-gastrocnémien de la grenouille, des recherches systématiques étudiant les variations de la chronaxie et de la rhéobase. Nous avons fait un grand nombre d'essais, et nous pensons avoir ainsi obtenu, en prenant les moyennes des résultats, des valeurs que nous pouvons considérer comme précises.

Dans le premier chapitre, nous avons défini la chronaxie, exposé les techniques de mesure que nous avons suivies et les résultats trouvés antérieurement par LAUGIER, CARDOT et RÉGNIER.

Dans le deuxième chapitre, nous avons, reprenant les études de ce dernier, vérifié, par des essais nombreux, la régularité des résultats obtenus. Nous apportons à ce point de vue des précisions nouvelles sur l'emploi des grenouilles de printemps et d'été et des grenouilles d'hiver, mâles ou femelles. Nous avons comparé, en outre, les résultats fournis par notre méthode à ceux qu'apportent d'autres méthodes basées sur d'autres conceptions théoriques. C'est ainsi que nous avons étudié particulièrement l'influence du temps sur la réponse du nerf à l'action de l'anesthésique.

Dans le troisième chapitre, nous avons étudié complètement, à intervalles aussi rapprochés que nous l'avons pu, les particularités anesthésiques, en nous basant sur les variations régulières des paramètres de l'excitabilité : chronaxie et rhéobase. Nous avons retrouvé les deux phases déjà signalées, phases parfaitement distinctes dans le phénomène étudié, d'abord une baisse de chronaxie, ensuite une hausse. Nous avons enfin cherché à connaître quelle était la nature de ces phases, en nous aidant pour ceci de traitements divers du nerf anesthésié.

Avant de commencer l'exposé de nos recherches, nous tenons à rendre un respectueux hommage à la mémoire de Monsieur le Professeur CAMUS, qui voulut bien nous accueillir dans son laboratoire et nous apporter en toutes circonstances l'aide de son grand savoir.

L'expression de tous nos remerciements et de notre sincère gratitude va aussi vers Monsieur le Professeur BÉNARD qui nous a, le premier, donné l'idée de cette thèse et nous a toujours aidé de ses précieux conseils.

Qu'il nous soit permis, en terminant, d'exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur agrégé RÉGNIER, qui nous a instruite et guidée dans ce travail, que nous n'avons pu mener à bien que grâce à l'appui de sa haute direction. Nous le prions de trouver ici l'hommage de toute notre gratitude.

CHAPITRE PREMIER

Définition des paramètres de l'excitabilité (RHÉOBASE et CHRONAXIE)

Variations qualitatives de ces paramètres sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne

ÉTUDE DE L'ACTION PRODUITE SUR LE NERF SCIATIQUE GASTROCNÉMIEN DE LA GRENOUILLE

a) Données théoriques sur les mesures d'excitabilité : Rhéobase et chronaxie

Nous allons d'abord exposer comment, depuis les recherches de L. LAPICQUE, on peut définir l'excitabilité d'un nerf ou d'un muscle. Pour présenter les faits de façon objective, nous allons examiner le cas simple suivant :

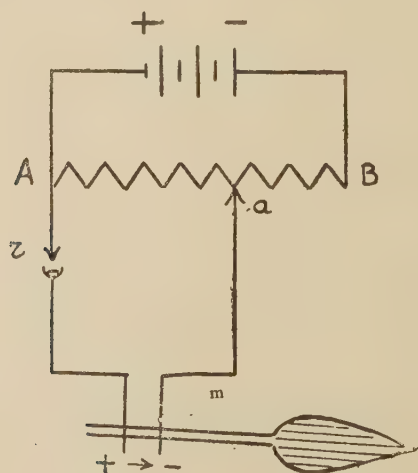


Fig. 1. — Schéma de l'excitation par les courants galvaniques.
a, contact mobile du réducteur de potentiel A B ; — r, interrupteur
(ou rhéotome balistique) ; nm, préparation nerf-muscle.

Un muscle gastrocnémien est isolé avec le sciatique qui l'innerve. On place le nerf sur deux électrodes de fil d'argent chloruré, distantes d'environ 1 cm. et reliées chacune respectivement aux deux bornes d'un réducteur de potentiel. Cet appareil permet de fractionner par dixièmes et par centièmes le voltage total fourni par des accumulateurs. Un interrupteur convenable (rhéotome balistique) placé sur le circuit permet de faire passer le courant pendant un temps donné et réglable. Dans ces conditions, au moment de la fermeture du circuit, en admettant que celui-ci ne comporte pas de self appréciable, l'intensité du courant passe brusquement de 0 à une valeur i , fixée à volonté par la manœuvre du réducteur de potentiel. Cette intensité i peut être lue directement sur un galvanomètre, placé en série avec la préparation, ou calculée d'après le voltage employé, en tenant compte de la résistance totale du circuit, y compris le segment nerveux excité. A condition que les électrodes employées ne présentent pas de polarisation notable, cette intensité retombe brusquement à zéro quand on ouvre le circuit.

Le nerf est donc traversé par une onde galvanique rectangulaire de la forme ci-dessous (fig. 2).



Fig. 2. — Onde galvanique rectangulaire d'intensité i et de durée t

On sait que, dans ces conditions, il ne peut y avoir excitation qu'à la fermeture et à l'ouverture du courant. Aucun phénomène d'excitation n'apparaît

pendant le passage du courant. L'excitation qui se produit à la fermeture naît à l'électrode négative (cathode), celle qui se produit à l'ouverture naît à l'électrode positive (anode). Il faut du reste pour que cette dernière se produise des intensités notablement plus élevées.

Nous n'aurons à considérer, dans les expériences qui nous occupent, que l'excitation de fermeture. C'est la seule qui se produise avec les courants de faible intensité que nous aurons à utiliser. Pour que cette excitation, déclanchée dans le nerf au niveau de la cathode, puisse se propager librement vers le muscle sans traverser le segment nerveux parcouru par le courant produisant des modifications de l'excitabilité et de la conductibilité (anélectrotonus), on placera la cathode à côté du muscle. On opérera donc en courant descendant.

Considérons d'abord le cas de l'excitation du nerf par des ondes galvaniques rectangulaires d'une durée relativement longue, par exemple de l'ordre de la seconde ou du dixième de seconde. En opérant avec des intensités très faibles, on n'obtient d'abord aucune excitation, c'est-à-dire aucune contraction du muscle. Si l'on augmente graduellement l'intensité, il arrive un moment où l'on voit apparaître la réponse musculaire. Cette intensité liminaire reste la même pour une préparation donnée, quelle que soit la durée du passage du courant, pourvu que cette durée reste supérieure à une valeur donnée (temps utile) variable avec les tissus considérés. Dans le cas du sciatique gastrocnémien de grenouille, cette durée doit être supérieure à quelques millièmes de seconde.

Diminuons maintenant notablement la durée des excitations galvaniques. Nous constatons, dès que cette durée devient inférieure au temps utile, qu'il faut, pour atteindre le seuil de l'excitation et observer une

réponse dans le muscle, augmenter l'intensité du courant. Il faut augmenter cette intensité d'autant plus que l'on réduit davantage la durée. *Il y a donc une variation systématique de l'intensité donnant le seuil, en fonction de la durée des excitations.* Cette variation peut être résumée, sous forme graphique, en portant en abscisses les durées t des ondes rectangulaires et en ordonnées les intensités i correspondant au seuil de l'excitation. La courbe obtenue (fig. 3), quoique ressemblant à une hyperbole équilatère, asymptote d'une part à l'axe des abscisses, est en réalité plus compliquée et ne peut s'expliquer mathématiquement que par une formule également compliquée. En fait, la courbe se confond avec l'asymptote horizontale de

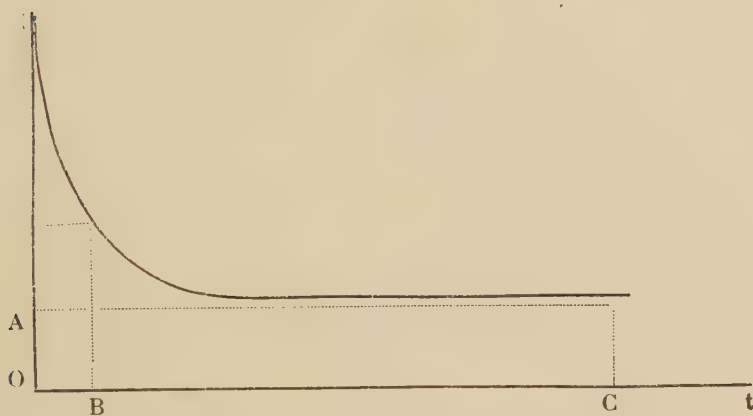


Fig. 3. — Variation de l'intensité atteignant le seuil de l'excitation, en fonction de la durée

l'hyperbole théorique pour toutes les durées supérieures à 3 millièmes de seconde, dans le cas du tissu considéré. C'est précisément cette durée, au-delà de laquelle la courbe est confondue avec l'asymptote, qui porte le nom de *temps utile*.

Nous n'insisterons pas ici sur ces faits, ni sur l'intérêt qu'ils offrent lorsqu'il s'agit d'aboutir à une

théorie de l'excitation. Nous nous bornerons à renvoyer le lecteur aux mémoires fondamentaux de LAPICQUE. Retenons seulement que la courbe expérimentale, qui représente la variation de l'intensité en fonction de la durée, définit l'excitabilité du tissu.

Si l'on opère avec des objets très divers, nerfs et muscles lents ou rapides, les courbes ont toujours la même forme complexe. Elles s'étalent, simplement plus ou moins, en fonction de la durée. Elles peuvent toutes s'exprimer mathématiquement par la même formule où variera seulement le coefficient du temps. Autrement dit suivant l'expression de LAPICQUE, « toutes les excitabilités suivent la même loi à une constante de temps près ». Avec les tissus rapides, la courbe s'abaissera très rapidement et rejoindra très tôt son asymptote horizontale, le temps utile sera donc petit. Avec les tissus lents, la courbe s'étalera davantage, le temps utile sera donc grand. Il sera d'autant plus grand que le tissu sera plus lent. A l'allure de la courbe obtenue, à la valeur du coefficient chronologique, s'apparentent les principales propriétés physiologiques des nerfs et des muscles considérés : vitesse de contraction musculaire, temps de latence, vitesse de propagation de l'influx nerveux.

L'établissement de cette courbe expérimentale renseignera donc d'une façon pénétrante sur les propriétés d'un tissu donné. Mais cela correspond à une expérience d'assez longue durée. Le même but serait atteint si l'on connaissait les données caractéristiques de la courbe. Une donnée caractéristique est évidemment la distance qui sépare l'asymptote de l'axe des abscisses, autrement dit l'intensité au-dessous de laquelle on ne peut avoir une réponse, aussi longue que soit la durée de l'excitation. LAPICQUE a donné à cette *intensité liminaire* le nom de *rhéobase*. On obtiendra facilement ce paramètre en cherchant l'intensité qui

donnera le seuil de l'excitation pour des courants de longue durée. Une autre donnée, plus caractéristique encore, sera constituée par le coefficient chronologique, le temps, au-dessous duquel il faut augmenter les intensités pour avoir une réponse, le temps à partir duquel la courbe cesse d'être asymptote à l'axe des abscisses. Ce temps utile est difficile à déterminer exactement. Sa mesure ne peut être obtenue que par une série de déterminations expérimentales précises, opération à peu près aussi laborieuse que celle qui est nécessaire pour nous donner, dans son ensemble, l'allure générale de la courbe. C'est pourquoi LAPICQUE, à défaut de ce temps utile, a proposé un autre temps aussi caractéristique, mais qu'il est facile de déterminer avec précision : la *chronaxie*. *La chronaxie est, par définition, le temps nécessaire pour obtenir la réponse du muscle quand on emploie une intensité double de la rhéobase.* On aurait pu choisir un point correspondant à un autre multiple de la rhéobase. Il suffit de considérer la courbe pour constater que ce choix est celui qui permet des mesures sûres et précises. Dans la région où l'on tombe, en effet, la courbe a déjà une pente assez marquée, d'autre part la durée à mesurer est encore assez notable pour qu'elle soit donnée sans grosses erreurs et avec une précision suffisante par l'outillage utilisé pour les mesures du temps. La recherche de la chronaxie se fera ainsi, expérimentalement, avec une grande facilité.

En somme, la détermination de la chronaxie, pour les différents tissus, lents ou rapides, revient à ne considérer sur les diverses courbes correspondantes qu'un seul et même point homologue. Ce qui rendra possible, dans d'excellentes conditions de rapidité, de simplicité et de précision, la comparaison de ces divers tissus, au point de vue de leur coefficient chronologique, c'est-à-dire de leurs propriétés physiologiques essentielles.

La valeur des deux paramètres (rhéobase et chronaxie) est donnée graphiquement sur la figure précédente : la rhéobase est représentée par la longueur OA, la chronaxie par la longueur OB. Le temps utile dont la valeur est en moyenne pour les divers tissus égale à 10 fois la chronaxie est représentée par la longueur OC.

Pour résumer d'une façon pratique toutes ces notions, constatons que nous avons, en somme, remplacé la laborieuse détermination de la courbe complète par deux mesures simples : 1° détermination de l'asymptote horizontale avec laquelle la courbe se confond pour les durées supérieures au temps utile ; 2° détermination d'un point particulier de la courbe correspondant à l'intensité double de celle qui donne le seuil pour le temps long.

Ces deux paramètres, rhéobase et chronaxie, n'ont pas, l'un et l'autre, la même valeur lorsqu'il s'agit de nous renseigner sur l'excitabilité du tissu considéré. La rhéobase, intensité donnant le seuil pour des excitations longues, varie, dans une large mesure, avec la densité du courant au niveau de l'électrode excitante.

Les réponses varieront avec la dimension de la surface de contact entre l'électrode et le nerf, elles se modifieront donc pour le moindre déplacement du nerf sur l'électrode ou suivant la présence d'une couche plus ou moins forte de liquide interposé au contact.

La chronaxie, au contraire, est dans une très large mesure indépendante des contingences expérimentales. Elle est à peu près indépendante des conditions d'application du courant. Sa mesure, dans les cas d'excitations galvaniques rectangulaires, n'est pas une opération laborieuse. Elle nécessite seulement l'emploi de rhéotomes balistiques permettant de faire des passages de courants brefs et réglables avec précision. Elle a

été encore notablement simplifiée par la substitution des décharges de condensateurs aux ondes galvaniques rectangulaires. Etudions donc ces décharges de condensateurs.

On appelle *constante de temps* de la décharge d'une *capacité* C , dans un circuit de *résistance* R , le produit $R \times C$. La durée de la décharge croît donc avec ce produit $R \times C$. Plus la capacité utilisée est grande, plus la durée de la décharge est longue. En employant pour l'excitation d'un nerf une capacité relativement grande, par exemple de 10 microfarads, l'onde excitante traversant le nerf au moment de la décharge se comporte comme une excitation galvanique de longue durée. Autrement dit, si avec une telle capacité on cherche quel est le plus faible voltage de charge qui rende possible une réponse de la préparation musculaire lors de la décharge, on trouve un voltage identique à celui qui correspond à la rhéobase dans l'excitation galvanique.

En employant des petites capacités, le seuil de l'excitation ne s'obtient plus avec le voltage rhéobasique comme voltage de charge, mais avec des voltages d'autant plus forts que la capacité utilisée est plus faible. On retombe donc ici sur une loi de variation du voltage de charge en fonction de la capacité, c'est-à-dire de la durée des excitations, loi qui est tout à fait assimilable à celle que nous avons examinée, en étudiant l'excitation au moyen des ondes galvaniques rectangulaires.

On peut donc se proposer de rechercher quelle est la plus petite capacité C permettant d'atteindre le seuil de l'excitation quand on effectue la charge du condensateur avec un voltage double du voltage rhéobasique. En connaissant la durée de l'onde rectangulaire ayant la même valeur d'excitation que la

décharge correspondant à cette capacité C on aurait la chronaxie. Les recherches expérimentales de L. et M. LAPICQUE sur la comparaison des deux procédés d'excitation, pour une même préparation, ont montré que la chronaxie pouvait être déduite de la valeur de C, à condition de connaître la résistance R du circuit de décharge.

C étant exprimé en farads, R en ohms, la valeur de la chronaxie en secondes est :

$$\tau = R \times C \times 0,37$$

Pour que ce calcul puisse être fait d'une façon correcte, il faut naturellement que la résistance du circuit de décharge reste constante au cours de l'expérience et que sa valeur nous soit exactement connue. Nous indiquerons plus loin comment cette condition se réalise dans la pratique.

Les valeurs de τ sont caractéristiques des tissus excitables correspondants. Les valeurs trouvées, pour les différents tissus et chez les divers animaux, peuvent être extrêmement éloignées les unes des autres, comme l'ont montré LAPICQUE et ses élèves ; quelques dix-millièmes de seconde pour les nerfs et muscles du squelette humain, de la grenouille et des vertébrés supérieurs, quelques millièmes de seconde pour le cœur et les nerfs vaso-constricteurs de la grenouille, quelques centièmes de seconde pour le pied de l'escargot, quelques dixièmes pour le cœur du même animal.

La chronaxie est donc une constante physiologique et sa valeur pour un tissu excitable donné, répétons-le, nous renseigne sur les propriétés de ce dernier ; plus la chronaxie est petite, plus est grande la vitesse de l'influx nerveux, plus le temps de latence est faible, et rapide la contraction du muscle correspon-

dant, plus aussi est considérable le diamètre des fibres nerveuses.

La simplicité de mesure de la chronaxie, notamment dans l'emploi des décharges de condensateurs, sa précision, à condition de posséder des séries stables et convenablement étalonnées, permettent de suivre les moindres variations de l'excitabilité d'un nerf au cours d'une intervention expérimentale.

b) Instrumentation et technique

L'outillage indispensable pour les mesures d'excitabilité du nerf moteur à l'aide de décharges de condensateurs comprend :

1° Une source de potentiel, par exemple une série d'accumulateurs de 2 Volts.

2° Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage par dixièmes et par centièmes, et aussi de doubler automatiquement le voltage rhéobasique au moyen d'une fiche qui, en se déplaçant, supprime une résistance (17).

3° Une série de capacités étalonnées contenant une première capacité de 5 ou 10 microfarads, puis, 1, 2, 2 et 5/10 de microfarad et 1, 2, 2 et 5/100 de microfarad. On peut ainsi réaliser une capacité totale réglable à volonté.

4° Un condensateur fixe de 2 microfarads; un inverseur permet de passer de celui-ci aux capacités étalonnées.

5° Une clé de charge et de décharge.

6° Une boîte de résistances disposées de façon à shunter la préparation.

7° Un système excitateur constitué par un bâton cylindrique d'ébonite dont la surface a été coupée sur une certaine longueur pour former un plateau destiné à recevoir le muscle à exciter ; à la suite de ce plateau on a creusé dans l'ébonite une petite cuve dans laquelle passent les électrodes. Ce dispositif permet de faire tremper le nerf dans le liquide à étudier tout en le laissant reposer sur les électrodes. On remplit et on vide la cuve à l'aide d'une pipette Pasteur. Les électrodes sont en fil d'argent chloruré, donc à peu près impolarisables. Elles traversent la cuve en passant dans des trous soigneusement bouchés avec de la cire Golaz ; elles passent le long de rigoles creusées dans la paroi du bâton d'ébonite jusqu'à l'extrémité de ce bâton où elles sont reliées à de petites bornes où passent les fils qui mettent en rapport le système excitateur avec le reste de l'appareil. Une petite gouttière creusée à la suite de la cuve dans l'ébonite permet de déposer le fragment de canal rachidien d'où part le nerf.

La figure 4 représente le montage de ces divers appareils. En résumé, en appuyant sur la clé de charge et de décharge, une capacité graduable à volonté est chargée à un potentiel réglé par le réducteur ; en laissant revenir la clé dans sa position de décharge, cette capacité se décharge dans le circuit d'excitabilité qui comprend 10.000 w de résistance dont 3.000 w shuntent la préparation, une résistance supplémentaire de 10.000 w étant placée en série avec la préparation.

L'intérêt de cette disposition des résistances est de rendre pratiquement constante la résistance totale du circuit de décharge, même si la résistance de la préparation varie plus ou moins au cours de l'expérience.

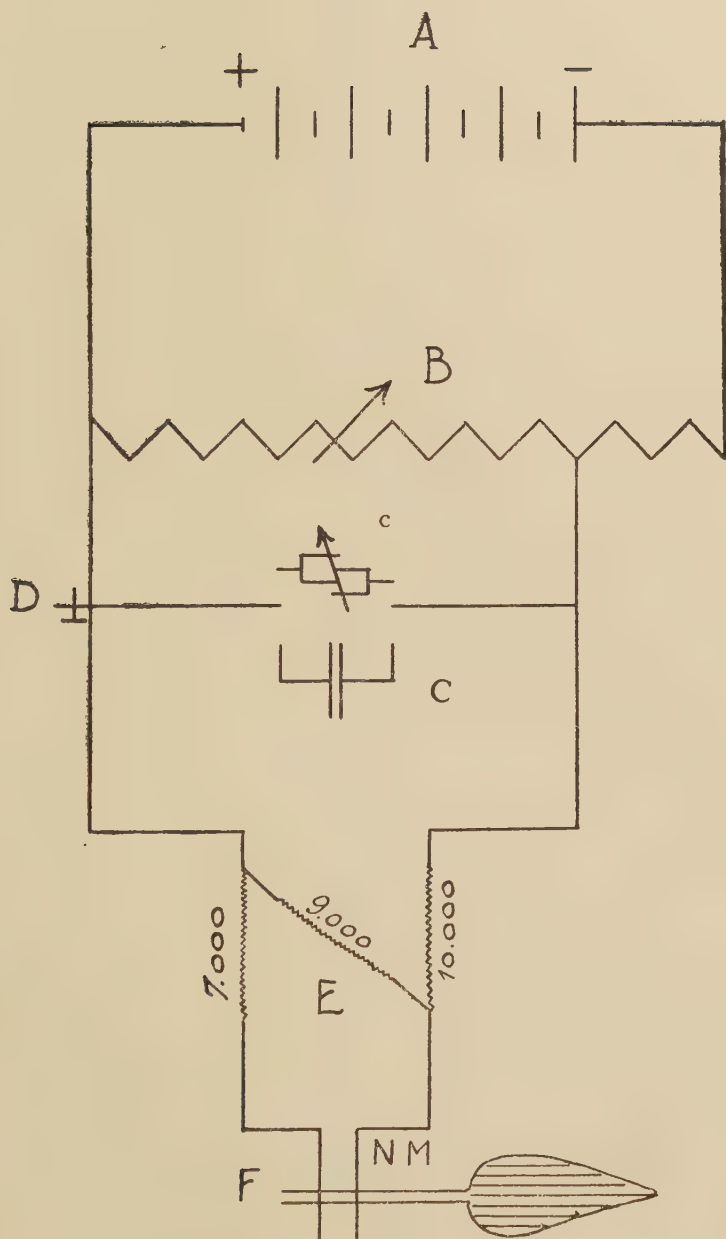


Fig. 4. — Schéma du montage pour l'excitation par les décharges de condensateur. A, source de potentiel; B, réducteur de potentiel; C, boîte de capacité étalonnées; c, condensateur fixe de microfarad; D, clé de charge et de décharge; E, boîte de résistance formant shunt; F, exciteur; NM, préparation nerf-muscle.

Les mesures s'accomplissent alors de la façon suivante :

1° *Détermination du voltage rhéobasique* en cherchant quel est le plus faible voltage de charge nécessaire pour obtenir une excitation lors de la décharge d'une assez grande capacité (2 microfarads).

2° *Mesure de la chronaxie* : on double le voltage rhéobasique trouvé et avec ce voltage double comme voltage de charge on cherche en allant des petites capacités aux grandes, quelle capacité atteint le seuil de l'excitation. Cette capacité chronaxique C étant déterminée, donne la valeur absolue de la chronaxie par la formule :

$$\tau = 10^4 \times C \times 0,37$$

Si l'on a seulement pour but, au cours d'une expérience, de suivre les variations de la chronaxie, on peut se contenter de suivre celles de la capacité chronaxique C ; la résistance de circuit de décharge étant pratiquement invariable, C mesure la chronaxie à un facteur constant près.

3° Immédiatement après avoir déterminé la chronaxie, on vérifie que la rhéobase n'a pas changé, en constatant que le voltage rhéobasique antérieur correspond toujours au seuil de l'excitation. Dans le cas contraire, on recommence toutes les déterminations.

Toutes nos expériences ont été faites sur le sciatique et le gastrocnémien de *Rana esculenta*. Après destruction du cerveau et de la moelle à l'aide d'une forte épingle introduite dans le canal rachidien, on pratique une incision circulaire de la peau vers le milieu du corps de l'animal et on dépouille le train postérieur. Le sciatique est alors disséqué avec soin entre les racines de la région lombaire et le genou en évitant toute lésion et tout tiraillement. On sectionne

ensuite le membre inférieur un peu au-dessus de l'articulation du genou, et on coupe le tendon d'Achille en respectant les insertions supérieures du gastrocnémien. On termine en sectionnant les os de la jambe au-dessous de l'articulation du genou. La préparation comporte ainsi le seul muscle gastrocnémien avec ses insertions supérieures au niveau du genou et le nerf sciatique disséqué jusqu'à ses racines. A ces dernières, on laisse adhérer un fragment du canal rachidien pour éloigner autant que possible toute lésion de la région du tronc nerveux sur laquelle vont se porter les excitations. La préparation est alors placée sur l'appareil excitateur décrit plus haut. On place le muscle sur le plateau en ayant soin de mettre sous le muscle un papier filtre imbibé de solution de RINGER pour éviter son dessèchement. Le nerf est posé sur les électrodes, ses racines reposant sur la gouttière disposée à cet effet, et on détermine la rhéobase et la chronaxie initiale de la préparation. On suit de 10 en 10 minutes l'excitabilité de la préparation jusqu'à ce que cette excitabilité soit stable, c'est-à-dire que deux chronaxies consécutives soient très voisines l'une de l'autre. Cette stabilisation s'obtient en général au bout d'une demi-heure ou d'une heure. Si au bout de ce temps elle n'est pas obtenue, c'est qu'il y a eu, sans doute, lésion du nerf au moment de la dissection; il faut en ce cas rejeter la préparation.

Entre les déterminations on remplit la cuve avec du liquide de Ringer; lorsque la stabilisation est obtenue on remplace le Ringer par la solution anesthésique à étudier (par exemple dans notre travail, chlorhydrate de cocaïne dissous dans le liquide de Ringer).

On détermine alors de nouveau les deux paramètres de l'excitabilité en opérant comme précédemment, c'est-à-dire en vidant la chambre au moment des excitations et en ayant soin d'enlever complètement toute humidité avec un papier filtre. On remplit la

chambre, à nouveau, immédiatement après. On fait les essais de 10 en 10 minutes pour ne pas fatiguer la préparation; mais quelquefois, au début, on opère de 5 en 5 minutes pour ne pas laisser passer une évolution très rapide, fugace, de l'excitabilité. L'action de l'anesthésique imbibant le nerf persiste pendant l'excitation, même après écoulement de la solution anesthésique, nous ne déduisons donc pas du temps d'action la minute ou les deux minutes nécessaires à la mesure d'une chronaxie.

« Il est nécessaire », comme l'a constaté M. RÉGNIER, « d'opérer rapidement dans les mesures de rhéobase et de chronaxie. Il ne faut faire que les mesures strictement utiles. Il faut obtenir rapidement des résultats valables. Tout recommencement de l'essai, sans qu'un repos suffisant soit accordé à la préparation est nuisible à la netteté de la réponse. Les essais trop rapprochés, pour vérification, sont à éviter. Dans ce cas particulier, il est incontestable que le mieux est l'ennemi du bien ».

La solution de RINGER, utilisée pour le sciatique de la grenouille, correspond à la formule

	%00
Na Cl.....	6,5
K Cl.....	0,14
Ca Cl ²	0,12
CO ³ Na H.....	0,20
PO ⁴ Na ² H.....	0,01

Cette solution ainsi que celles qui contiennent les anesthésiques locaux étudiés, ont toujours été, avant usage, amenées au même p H : 6,8. Ce point à son importance. En effet, M. RÉGNIER a montré que le pouvoir anesthésique des corps étudiés variait dans de larges limites en fonction du p H.

Nous avons tout d'abord vérifié, à l'aide de cette instrumentation et de cette technique, les variations déjà

étudiées des paramètres de l'excitabilité du nerf moteur sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne.

Nous donnons, à titre d'exemple, une ou deux expériences complètes interrompues, ou non, par lavage de la préparation.

**c) Variations de la chronaxie et de la rhéobase du nerf
moteur sciatique gastrocnémien de RANA ESCULENTA
sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne**

EXPOSÉ DE QUELQUES EXPÉRIENCES TYPIQUES. —
L'influence du chlorhydrate de cocaïne sur le sciatique-gastrocnémien de la grenouille a été étudiée tout d'abord par L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE (18) et par R. DERIAUD et H. LAUGIER (8) ; H. CARDOT et J. RÉGNIER (6) ont complété plus tard ces études. Des observations de ces auteurs, il résulte que, sous l'influence de la cocaïne, il se produit d'abord un abaissement de la chronaxie et en même temps une élévation de la rhéobase, puis, secondairement, phénomène extrêmement intéressant, une hausse de la chronaxie et une baisse de la rhéobase. Entre les deux mouvements en sens inverse de la chronaxie, il se produit, dans la plupart des cas, pour ce paramètre, une sorte de stabilisation à une valeur minima ; c'est précisément le rapport existant entre la valeur de ce plateau et la valeur de la chronaxie au début de l'expérience (pourcentage de baisse) qui a été pris par J. RÉGNIER comme mesure de l'activité anesthésique de la solution étudiée.

Si, au lieu de prolonger l'expérience anesthésique, nous procédons à des lavages, par exemple au moment où le plateau est atteint, nous constatons que la chronaxie revient à son niveau initial et que la rhéobase s'abaisse à nouveau.

Nous allons dans les quatre expériences suivantes, présenter en détail chacun des phénomènes que nous venons de décrire.

Expérience du 20 Janvier 1932

Sciastique et gastrocnémien de *RANA ESCULENTA*

FEMELLE — 25 Gr. — Température 17°

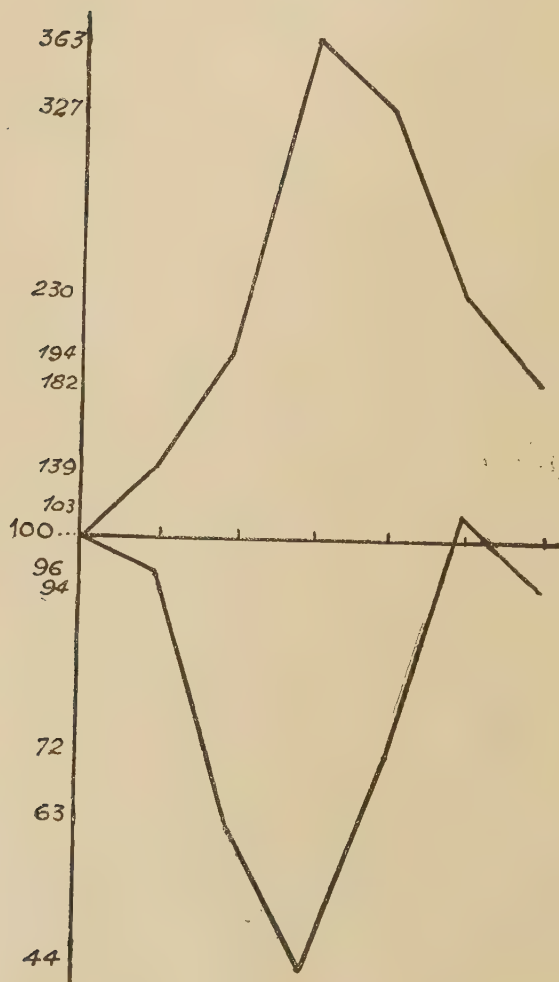


Fig. 5.— Variations de la rhéobase et de la chronaxie sous l'influence du Chl. de cocaïne. — En abscisses les temps; en ordonnées le pourcentage de baisse de la chronaxie et de hausse de la rhéobase.

Heures	Chronaxie en microfarads	Chronaxie en temps mill. de seconde	Voltage réobasique
10,35	67	0 24	0 58
10,45	69	0 25	0 66
10,55	68	0 25	0 76

A partir de 11, action du Ch. de cocaïne à 0 gr. 0125 %.

11,05	65	0 24	0 92
11,20	43	0 15	1 28
11,30	30	0 11	2 40
11,40	49	0 18	2 08
11,50	70	0 25	1 52
12,	64	0 23	1 20

Expérience du 18 Février 1932

Sciaticque et gastrocnémien de RANA ESCULENTA

MALE — 10 Gr. — Température 19°

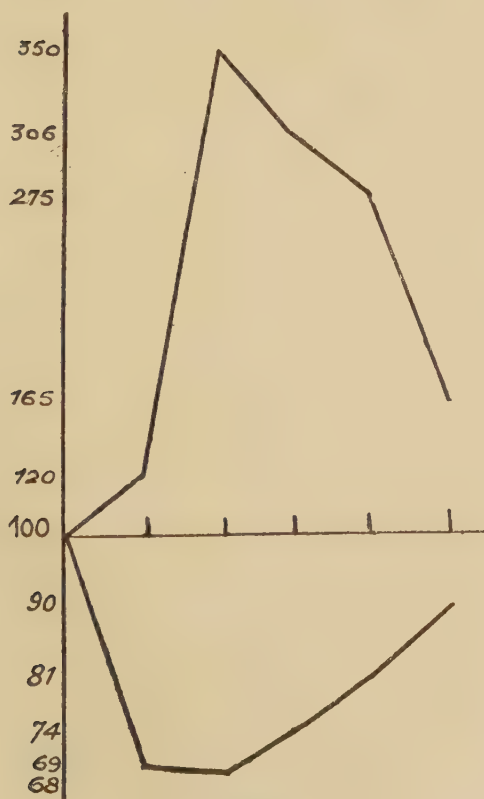


Fig. 6

Heures	Chronaxie en microfarads	Chronaxie en temps mill. de seconde	Voltage réobastique
3,25	67	0 24	0 92
3,35	62	0 22	1 10
3,45	55	0 20	1 20
3,55	58	0 21	1 28

A partir de 3,55, action du Chl. de cocaïne à 0 gr. 0125 %.

4,05	40	0 14	1 60
4,15	39	0 14	4 48
4,25	44	0 16	3 92
4,35	48	0 17	3 52
4,45	52	0 19	3 20

Expérience du 27 Juin 1932

Sciaticque et gastrocnémien de RANA ESCULENTA

FEMELLE — 15 Gr. — Température 21°

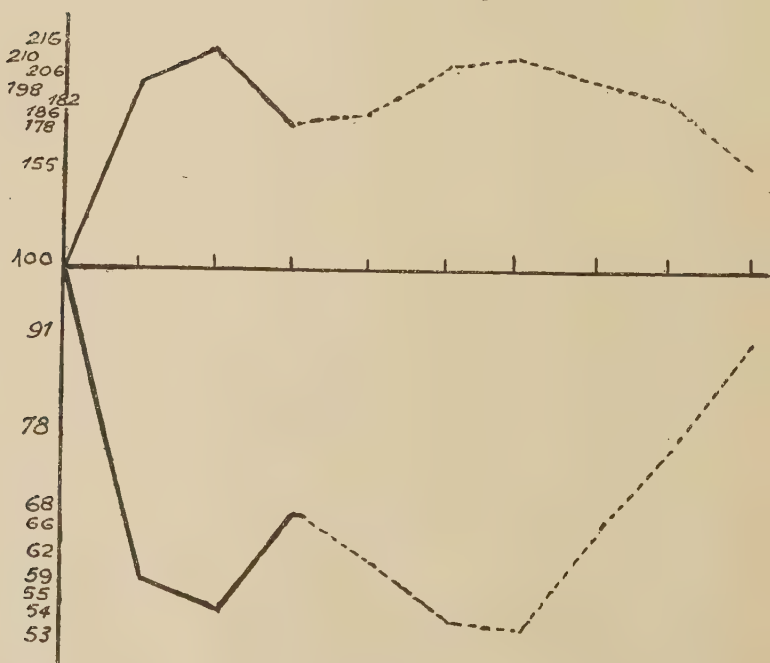


Fig. 7

Heures	Chronaxie en microfarads	Chronaxie en temps mill. de seconde	Voltage rhéobasique
10,	92	0 ^σ 34	0 ^v 66
10,10	89	0 32	0 80
10,20	87	0 32	0 88
10,30	85	0 31	0 88

A partir de 10,30, action du Chl. de cocaïne à 0 gr. 0125 %.

10,40	50	0 ^σ 18	1 ^v 74
10,50	47	0 17	1 90
11,	58	0 21	1 56

A partir de 11, lavage avec solution de Ringer.

11,10	53	0 ^σ 19	1 ^v 64
11,20	46	0 17	1 80
11,30	45	0 16	1 84
11,40	56	0 20	1 74
11,50	66	0 24	1 60
12,	77	0 28	1 36

Expérience du 27 Juin 1932

Sciatic et gastrocnémien de RANA ESCULENTA

FEMELLE — 18 Gr. — Température 21°

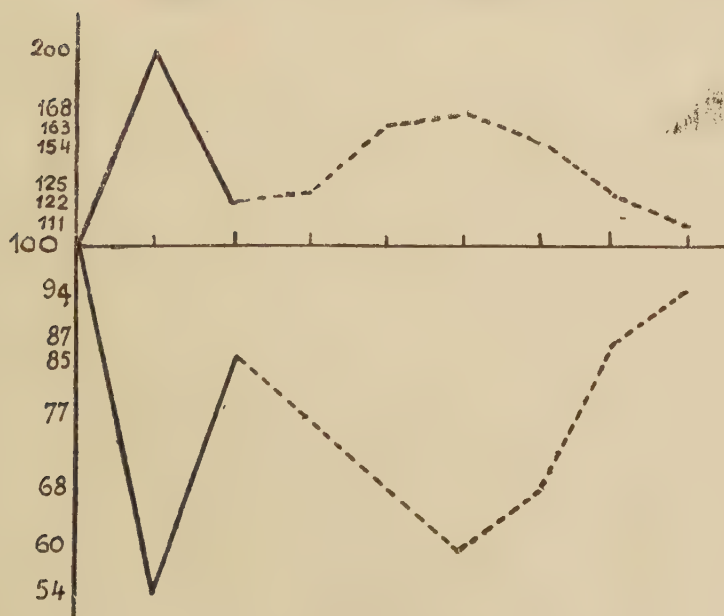


Fig. 8

Heures	Chronaxie en microfarads	Chronaxie en temps mill. de seconde	Voltage rhéobasique
4,30	57	0 21	1 20
4,40	79	0 29	1 36
4,50	78	0 28	1 76
A partir de 4,50, action du Chl. de cocaïne à 0 gr. 0125 %.			
5,	42	0 15	3 52
5,10	68	0 25	2 24
A partir de 5,10, lavage avec solution de Ringer.			
5,20	60	0 22	2 40
5,30	53	0 19	2 88
5,40	48	0 17	2 96
5,50	53	0 19	2 72
6,	66	0 24	2 24
6,10	73	0 27	

CHAPITRE II

Mesure des anesthésies produites sur les troncs nerveux sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne

Nous venons d'examiner les phénomènes que produit la cocaïne sur les fibres nerveuses motrices du sciatique de grenouille. Remarquons que toutes les expériences ne nous ont pas donné de résultats aussi précis. Nous avons pourtant constaté la plupart du temps, répétons-le, la production régulière des deux stades de l'anesthésie, un premier stade marqué par la baisse de la chronaxie et la hausse de la rhéobase, puis un deuxième, qui se traduit par des modifications en sens inverse des deux paramètres, c'est-à-dire baisse de la rhéobase et hausse de la chronaxie. Entre ces deux phases, il s'écoule un temps, parfois assez long, pendant lequel la chronaxie se maintient à un niveau constant, niveau minimum, et la rhéobase à un niveau constant, niveau maximum. Remarquons que, conformément aux constatations déjà faites par RÉGNIER, il arrive souvent que la production des plateaux rhéobasique et chronaxique, n'ait pas lieu en même temps ; nous constatons alors un certain retard pour le plateau rhéobasique. C'est en se basant sur ce minimum de baisse (plateau de la chronaxie), et aussi, parfois, sur ce maximum de hausse (plateau de la rhéobase) que RÉGNIER a cherché à évaluer l'action anesthésique..

Nous avons vu également que, dans les conditions où nous avons opéré, il est possible, en traitant le nerf après l'action de l'alcaloïde, d'obtenir une réversibilité des phénomènes, c'est-à-dire un retour aux conditions physiologiques normales. Nous avons donc bien, si nous considérons les deux expériences citées, la condition de réversibilité qui sert à définir en partie l'action anesthésique.

Nous allons maintenant examiner l'ensemble des résultats obtenus dans nos expériences. Comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, ces expériences ont été nombreuses et poursuivies pendant près de deux ans. Nous avons ainsi, par la force des choses, bien qu'en restant au même laboratoire et en utilisant les mêmes instruments, travaillé dans des conditions variables ; variations de température du laboratoire, variations de poids, de sexe, et surtout variations de l'état physiologique de nos animaux d'essais (particulièrement à l'époque du frai). Nous devons donc tenir compte, dans l'exposé de nos résultats, de ces influences diverses.

Nous allons dans les pages suivantes exposer :

1° Les résultats que nous avons trouvés en mesurant la chronaxie normale, après stabilisation, de nos animaux d'essais, et nous chercherons de quelle façon varie (si elle le fait) cette chronaxie normale, sous l'influence des causes de variation inhérentes au matériel animal (période du frai, poids des animaux, sexes différents), et sous l'influence des conditions inhérentes à l'essai lui-même, en particulier la température.

Nous comparerons finalement les données ainsi acquises à celles qu'ont données les expériences de nos prédécesseurs.

2° Les résultats que nous avons obtenus en étudiant les variations quantitatives des paramètres de

l'excitabilité qui se produisent sous l'influence de doses diverses de chlorhydrate de cocaïne. Nous chercherons ainsi :

a) les chiffres donnés par les grenouilles prises à l'époque du frai et par d'autres grenouilles étudiées aux autres époques.

b) les chiffres donnés par les grenouilles mâles d'une part et femelles d'autre part.

c) nous chercherons enfin s'il existe pour la sensibilité à l'anesthésique une influence de la température et du poids.

Dans un deuxième temps, prenant les chiffres moyens nous chercherons quel choix nous devons faire, au point de vue pharmacologique, entre les variations de la chronaxie et celles de la rhéobase.

Enfin, insistant particulièrement sur celle des deux variations qui nous donnera la régularité la plus grande, nous comparerons les chiffres obtenus à ceux qu'ont obtenus les auteurs qui nous précèdent. Nous verrons ainsi si les conditions particulières, où chaque expérimentateur a travaillé (appareil différent, conservation différente des animaux...), exercent une influence sur les résultats.

Il nous est arrivé dans de nombreuses expériences d'atteindre très rapidement l'inexcitabilité. Etant donné que nous n'avons jamais utilisé de doses fortes, nous ne sommes pas en droit de considérer ces inexcitabilités, très rapides, comme dues certainement à une action normale de l'anesthésique. Pour plus de prudence, nous avons considéré ces expériences comme des expériences douteuses avec lésions probables du nerf étudié. Dans d'autres essais, l'inexcitabilité est simplement venue terminer l'évolution normale (baisse de chronaxie — hausse de rhéobase, puis hausse de chronaxie — baisse de rhéobase) qui se produit sous l'influence de l'anesthésique. Nous rappelant que, dans

les essais poursuivis par les autres auteurs, qui ont employé comme matériel d'excitation la bobine d'induction, le but cherché était précisément l'atteinte de l'inexcitabilité, nous avons cru utile de chercher nous aussi, en fonction des différentes doses, mises en expérience, le temps nécessaire pour atteindre l'inexcitabilité.

Nous pourrions ainsi, en rapprochant les résultats, donnés par la technique que nous étudions (mesure du pourcentage de la baisse de chronaxie), des résultats que donne la mesure du temps nécessaire pour obtenir l'inexcitabilité, comparer les valeurs de l'une et de l'autre technique.

**A. — CHRONAXIE NORMALE DES FIBRES MOTRICES
DU SCIATIQUE GASTROCNÉMIEN DE GRENOUILLE
(*Rana esculenta*)**

1° INFLUENCE DE LA SAISON. — On sait à quel point les périodes d'activité sexuelle modifient les réactions normales des animaux. Ceci est d'autant plus marqué, pour les animaux que nous mettons en expérience, que la période du rut est plus localisée à une époque bien définie : printemps et début de l'été. Pourtant les réactions spéciales des grenouilles à cette époque peuvent n'être pas dues uniquement aux phénomènes sexuels ; d'autres facteurs, par exemple nourriture plus abondante, température plus favorable, peuvent encore intervenir.

Quoiqu'il en soit, on a signalé souvent des différences entre l'état physico-chimique et les réactions physiologiques des grenouilles de printemps ou d'été et celles des grenouilles d'hiver.

Par exemple DE WAARD (28) a montré qu'au printemps les grenouilles contenaient une proportion de Calcium plus grande qu'à toute autre époque de

l'année. REID (24) a montré que si, sur une grenouille normale plongée dans l'eau, on observait un déplacement de ce liquide à travers la peau, de l'extérieur vers l'intérieur, on constatait, par contre, au moment du rut, un déplacement de l'eau dans le sens inverse.

Dans l'étude des phénomènes d'excitabilité, qui nous intéressent plus particulièrement, FRÉDÉRICQ et FLORKIN (12) ont montré que les grenouilles d'été récemment capturées présentaient une chronaxie musculaire (muscle longitudinal du cloaque) plus petite que celle des grenouilles d'hiver, ou longtemps gardées en aquarium. CARDOT (3) a constaté, en étudiant les réponses aux excitations produites à la fermeture et à l'ouverture du courant galvanique, que le sciatique des grenouilles d'été ne répond pas de la même façon que celui des grenouilles d'hiver. D'autres auteurs, parmi lesquels LAUGIER (4), ont constaté que, pour la grenouille d'hiver, le reflexe croisé, normalement itératif, pouvait être déclenché sous l'influence d'excitations isolées. Du reste, DU BOIS-REYMOND (9) avait déjà pensé que le nerf moteur était plus excitable au moment de la période d'activité sexuelle, idée qui fut, depuis, reprise par HANDOWSKY et ZACHARIAS (15) et PACETTI (22). Nous avons donc voulu chercher, à notre tour, s'il existait des différences entre les valeurs des chronaxies trouvées pour les grenouilles à la période du frai (mars-avril-mai), et celles obtenues pour les grenouilles d'hiver.

Nous donnons ci-dessous : dans le tableau I, les chiffres trouvés pour les *chronaxies stabilisées* de tous les animaux mis en expérience, ainsi que le sexe, le poids des animaux et la température de l'essai. Nous divisons les résultats en deux séries, l'une pour les grenouilles d'hiver, l'autre pour les grenouilles de printemps. Dans le tableau II, nous donnons les moyennes des chronaxies trouvées selon les saisons.

TABEAU I

CHRONAXIE NORMALE

GRENOUILLES D'HIVER

Date de l'expérience	Sexe de l'animal	Poids	Température	Chronaxie normale en temps mil. de sec.
12 Décembre 1931	Femelle.....	24 Gr.	17°	0 σ 31
14 — —	—	24 —	18°	0 19
15 — —	—	32 —	18°	0 27
16 — —	Femelle pleine..	30 —	17°	0 19
17 — —	— — ..	21 —	19°	0 23
6 Février 1932...	— — ..	28 —	20°	0 24
15 Décembre 1931	Mâle.....	26 Gr.	19°	0 σ 15
16 — —	—	23 —	20°	0 24
17 — —	—	21 —	21°	0 22
18 — —	—	31 —	17°	0 24
18 — —	—	32 —	19°	0 29
19 — —	—	13 —	17°	0 34
27 Janvier 1932...	—	25 —	20°	0 24
27 — — ...	—	24 —	20°	0 28
28 — — ...	—	25 —	20°	0 28
29 — — ...	—	28 —	16°	0 35
4 Février — ...	—	24 —	20°	0 31
5 — — ...	—	23 —	19°	0 27
5 — — ...	—	25 —	21°	0 29
5 — — ...	—	26 —	21°	0 33
5 Janvier 1932...	Femelle.....	14 Gr.	21°	0 σ 29
7 — — ...	—	26 —	20°	0 30
8 — — ...	Femelle pleine..	12 —	20°	0 26
9 — — ...	— — ..	31 —	17°	0 34
11 — — ...	— — ..	28 —	16°	0 30
12 — — ...	— — ..	14 —	18°	0 36
22 Décembre 1931	Mâle.....	26 Gr.	15°	0 σ 28
22 — —	—	13 —	18°	0 27
23 — —	—	30 —	16°	0 31
4 Janvier 1932...	—	29 —	20°	0 33
4 — — ...	—	23 —	20°	0 28
5 — — ...	—	22 —	16°	0 27
6 — — ...	—	14 —	20°	0 29
6 — — ...	—	23 —	20°	0 28
7 — — ...	—	17 —	21°	0 35
12 — — ...	—	26 —	17°	0 32
13 — — ...	—	24 —	18°	0 31

Date de l'expérience	Sexe de l'animal	Poids	Température	Chronaxie normale en temps mil. de sec.
20 — — ...	Femelle pleine..	25 —	17°	0 ♂ 25
20 — — ...	Femelle — ..	8 —	21°	0 23
21 — — ...	Femelle pleine..	23 —	20°	0 28
22 — — ...	— — ..	23 —	20°	0 29
25 — — ...	— — ..	27 —	20°	0 28

15 Janvier 1932...	Mâle.....	23 Gr.	19°	0 ♂ 21
16 — — ...	—	30 —	18°	0 27
18 — — ...	—	28 —	18°	0 37
18 — — ...	—	21 —	20°	0 24
19 — — ...	—	23 —	18°	0 28
19 — — ...	—	23 —	21°	0 24
19 — — ...	—	20 —	20°	0 18
20 — — ...	—	22 —	21°	0 32
21 — — ...	—	21 —	20°	0 28
22 — — ...	—	32 —	19°	0 32
23 — — ...	—	24 —	17°	0 33
25 — — ...	—	26 —	15°	0 33

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

7 Mars 1932.....	Femelle.....	22 Gr.	15°	0 ♂ 35
9 — —	—	18 —	18°	0 28
11 — —	—	17 —	15°	0 27
14 — —	—	17 —	18°	0 28

5 Mars —	Mâle.....	21 Gr.	16°	0 ♂ 35
8 — —	—	19 —	18°	0 31
9 — —	—	18 —	18°	0 31
10 — —	—	23 —	18°	0 21
11 — —	—	25 —	18°	0 31
12 — —	—	17 —	17°	0 34
13 — —	—	20 —	16°	0 28
15 — —	—	18 —	19°	0 20
16 — —	—	18 —	19°	0 22
17 — —	—	17 —	18°	0 27
17 — —	—	17 —	21°	0 21
18 — —	—	17 —	16°	0 30
18 — —	—	20 —	19°	0 23
4 Mars —	—	25 —	20°	0 25

7 Avril —	Femelle.....	17 —	19°	0 28
8 — —	—	18 —	17°	0 27
12 — —	—	19 —	18°	0 21
13 — —	—	15 —	19°	0 22
15 — —	—	18 —	15°	0 24
20 — —	—	15 —	18°	0 31
20 — —	Femelle pleine..	22 —	19°	0 24
21 — —	— — ..	23 —	17°	0 27

Date de l'expérience	Sexe de l'animal	Poids	Température	Chronaxie normale en temps mil. de sec.
22 — —	Femelle.....	18 —	18° 0	27
23 — —	—	19 —	18° 0	26
25 — —	Femelle pleine..	20 —	18° 0	32
26 — —	Femelle.....	15 —	19° 0	15
6 Avril —	Mâle.....	17 Gr.	18° 0	19
13 — —	—	20 —	16° 0	27
14 — —	—	17 —	18° 0	23
14 — —	—	20 —	19° 0	25
18 — —	—	16 —	18° 0	28
19 — —	—	16 —	18° 0	31
22 — —	—	20 —	19° 0	18
26 — —	—	19 —	17° 0	25

TABLEAU II

MOYENNES DES CHRONAXIES STABILISÉES

GRENOUILLES D'HIVER	GRENOUILLES DE PRINTEMPS
0 σ 27	0 σ 25

Nous constatons dans le tableau II que la chronaxie stabilisée des grenouilles, étudiées à l'époque du frai, paraît légèrement inférieure à celle des grenouilles étudiées à la mauvaise saison.

Mais nous savons que des influences diverses peuvent jouer un rôle dans la variation des paramètres de l'excitabilité : température de l'essai (16), poids de la grenouille (ce qui donne des indications sur son âge) (6). Nous savons qu'il est même possible que le sexe exerce une influence.

Nous avons voulu vérifier si la très légère différence signalée dans le tableau II n'était pas due aux influences exercées par ces divers facteurs.

2° INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE. — Dans le tableau III, nous donnons les valeurs moyennes des chronaxies étudiées aux deux époques, en les classant selon la température du laboratoire, et celle de l'aquarium où sont conservés les animaux.

TABEAU III

VARIATION DES CHRONAXIES
SUIVANT LA TEMPÉRATURE

TEMPÉRATURE	CHRONAXIES MOYENNES	
	GRENOUILLES D'HIVER	GRENOUILLES DE PRINTEMPS
15 - 17°	0 29	0 29
17 - 19°	0 27	0 25
19 - 21°	0 27	0 23

Nous constatons ici que la chronaxie est d'autant plus petite que la température est plus élevée. Rappelons que ce fait a été constaté, en premier lieu, par L. LAPICQUE, dans les expériences où le tronc nerveux lui-même était chauffé ou refroidi, puis par CARDOT et RÉGNIER, qui opéraient dans les conditions mêmes de nos expériences.

3° INFLUENCE DU POIDS DES GRENOUILLES. — Nous donnons dans le tableau IV, les valeurs moyennes des chronaxies étudiées aux deux époques, en les classant selon le poids des animaux, c'est-à-dire selon l'âge.

TABLEAU IV

VARIATION DES CHRONAXIES
SUIVANT LE POIDS

POIDS	GRENOUILLES D'HIVER	GRENOUILLES DE PRINTEMPS
10 - 15 Gr.		0 ♂ 22
15 - 20 —	0 ♂ 26	0 26
20 - 25 —	0 27	0 28
25 - 30 —	0 29	

Nous constatons, cette fois, que la chronaxie est d'autant plus grande que les animaux sont plus lourds. Le fait avait déjà été signalé par CARDOT et RÉGNIER. De plus, si nous comparons les deux sortes de grenouilles, nous constatons que, pour une catégorie de poids donnée, les grenouilles de printemps ne présentent plus une chronaxie plus faible que celle des grenouilles d'hiver, le phénomène inverse se fait même sentir pour les grenouilles pesant de 20 à 25 grammes.

La légère différence entre les chronaxies obtenues aux deux saisons, et signalée au tableau II, n'est donc pas due à l'influence de la saison, mais au fait que les grenouilles d'hiver utilisées présentaient un poids plus élevé que les grenouilles de printemps.

4° INFLUENCE DU SEXE. — Dans le tableau V, nous donnons les valeurs moyennes des chronaxies étudiées aux deux saisons, en les classant selon le sexe.

TABLEAU V

VARIATION DES CHRONAXIES
SUIVANT LE SEXE

SEXE	GRENOUILLES D'HIVER	GRENOUILLES DE PRINTEMPS
Femelles	0 ♂ 26	0 ♂ 26
Mâles	0 28	0 26

Nous constatons qu'il n'y a aucune différence nette entre les résultats fournis par les femelles et par les mâles.

5° INFLUENCE DE L'ÉTAT DE LA FEMELLE (chargée d'œufs ou non). — Nous avons eu l'occasion, parfois, d'utiliser des femelles chargées d'œufs. Cet état physiologique exerce-t-il une influence sur la chronaxie?

Les résultats réunis dans le tableau VI nous permettent de constater qu'il n'en est rien.

TABLEAU VI

VARIATION DES CHRONAXIES
SUIVANT L'ÉTAT DE LA FEMELLE
CHARGÉE OU NON D'ŒUFS

FEMELLES	GRENOUILLES D'HIVER	GRENOUILLES DE PRINTEMPS
pleines	0 ♂ 27	0 ♂ 27
non pleines	0 26	0 26

En résumé, si nous tenons compte des divers facteurs susceptibles de faire varier la chronaxie de la préparation sciatique-gastrocnémien de *Rana esculenta*, et particulièrement de l'influence exercée sur la chronaxie par le poids des animaux, il ne nous est pas possible de conclure à l'existence d'une chronaxie plus grande pour les grenouilles de printemps. De ce point de vue nous ne pouvons pas nous ranger à l'opinion des auteurs qui admettent pour les grenouilles de printemps une excitabilité plus grande.

Toutefois nous devons faire remarquer que nos essais ont été effectués sur des préparations sciatique-gastrocnémien isolées ; il est donc possible que les centres cérébraux et médullaires exercent à l'état normal, une influence qui ne peut plus se faire sentir dans les conditions où nous opérons.

6° INFLUENCE POSSIBLE DE L'APPAREILLAGE UTILISÉ. — Il nous reste maintenant à comparer les chiffres que nous avons obtenus à ceux qu'ont trouvés nos prédécesseurs.

J. RÉGNIER, ayant eu l'occasion d'effectuer en 1926-29, au laboratoire de H. CARDOT, de nombreuses mesures de chronaxie, nous avons jugé intéressant de comparer aux nôtres les résultats trouvés par cet auteur. Il était en effet utile de savoir, si les chiffres moyens obtenus, par des manipulateurs différents, avec des appareils différents, mais suivant une même technique et sur des animaux de même espèce, étaient identiques, compte tenu des facteurs de variation dont nous venons d'examiner l'influence.

Nous présentons donc dans les tableaux suivants, d'une part des chiffres moyens obtenus par nous même en 1931-33. Nous indiquons ces valeurs moyennes sans séparer les saisons, sans séparer les sexes, ni les résultats obtenus sur les femelles, puisque nous savons qu'il n'y a pas là de facteurs de variation, mais nous

classons les résultats par groupes d'animaux de même poids, et par intervalles égaux de température, puisque nous savons que ces deux derniers facteurs font varier la chronaxie.

TABLEAU VII

VALEURS MOYENNES DES CHRONAXIES STABILISÉE (*en millième de seconde, σ*)

1°. Résultats obtenus par J. Régnier en 1926-1929

Température du Laboratoire	POIDS DES ANIMAUX				Valeurs moyennes
	8 à 10 gr	10 à 20 gr	20 à 30 gr	30 à 40 gr	
15 - 17°	0 σ 18	0 σ 21	0 σ 22	0 σ 23	0 σ 21
17 - 19°	0 16	0 20	0 21	0 22	0 19
19 - 21°	0 18	0 19	0 20	—	0 19
21 - 23°	0 15	0 16	0 17	0 19	0 16
23 - 25°	—	0 15	0 17	—	0 16
Valeurs moyennes	0 15	0 18	0 19	0 21	

2°. Résultats obtenus par B. Briolet en 1931-1933

Température du Laboratoire	POIDS DES ANIMAUX			Valeurs moyennes
	10 à 20 gr	20 à 30 gr	30 à 40 gr	
15 - 17°	0 σ 28	0 σ 30	0 σ 29	0 σ 29
17 - 19°	0 24	0 25	0 29	0 26
19 - 21°	0 24	0 27	—	0 25
Valeurs moyennes	0 25	0 27	0 29	—

En comparant les résultats présentés dans ces tableaux, nous voyons que les 2 facteurs de variation, poids et température, ont bien exercé, dans les 2 séries d'essais, l'influence attendue : la chronaxie diminue à mesure que la température augmente, et augmente en même temps que le poids ; nous voyons par ailleurs que les chronaxies moyennes trouvées dans la 2^e série d'essais (BRIOLET) sont nettement plus grandes (0^σ 25 à 0^σ 29) que celles trouvées dans la 1^{re} série (0^σ 15 à 0^σ 21) ¹. Si maintenant nous comparons ces valeurs par mêmes catégories, nous observons que la différence est sensiblement régulière et égale, en moyenne, à 0,07.

TABLEAU VIII

DIFFÉRENCES
DES CHRONAXIES MOYENNES
DANS LES 2 SÉRIES D'ESSAIS

POIDS	RÉGNIER 1926-1929	BRIOLET 1931-1933	DIFFÉRENCES
10 à 20 Gr.	0 ^σ 18	0 ^σ 25	0 ^σ 07
20 à 30 Gr.	0 19	0 27	0 08
30 à 40 Gr.	0 21	0 29	0 08
TEMPÉRATURE			
15 à 17°	0 21	0 29	0 08
17 à 19°	0 19	0 21	0 07
19 à 21°	0 19	0 25	0 06

(1) Rappelons que L. Lapique « Excitabilité en fonction du temps », Presses universitaires de France 1926, admet, pour la chronaxie du sciatique gastrocnémien de *Rana esculenta*, une valeur voisine de 0^σ 3.

La différence est donc systématique, si l'on tient compte des variations connues inhérentes au matériel animal.

Les mêmes directives ayant été suivies dans les 2 séries d'essais (mode d'isolement identique du nerf et du muscle ; liquide de Ringer de même formule au même pH ; mesures effectuées aux mêmes temps avec les mêmes précautions concernant notamment le sens du passage du courant), nous ne pensons pas que la différence constatée tiennne à des conditions expérimentales différentes.

Il semble qu'il faille plutôt incriminer des différences existant dans les appareils utilisés. En effet, bien que le même mode opératoire, préconisé par L. LAPICQUE, ait toujours été utilisé, les appareils n'étaient pas les mêmes. Certains provenaient pourtant de la même maison tels que le shunt (modèle décrit par LAPICQUE), les clefs de charge et de décharge, tous fabriqués sur le même modèle. Mais d'autres appareils étaient, pour notre part, construits sur un modèle plus récent. C'est ainsi que nous avons utilisé le réducteur de potentiel, à doublage automatique, construit d'après la description relativement récente de L. LAPICQUE (17). Peut-être pouvons-nous encore invoquer des étalonnages légèrement variables de nos boîtes de capacité, les condensateurs que nous avons utilisés provenant de maisons différentes, et n'étant pas construit sur le même modèle.

Pourtant, il semble qu'il faille mettre particulièrement en cause les différences existant dans la présentation des électrodes ; les électrodes que nous avons utilisées étaient séparées par un écartement un peu plus grand que celui des électrodes utilisées par RÉGNIER : 1 cm. 4 au lieu de 1 cm. à 1 cm. 1. Nous savons en effet,

depuis les travaux de H. CARDOT et H. LAUGIER¹, que la chronaxie augmente quand on écarte les électrodes.

Quoiqu'il en soit, nous devons conclure, de nos constatations, qu'avec l'appareillage usuel, en prenant un certain nombre de précautions simples (en particulier dans l'étalonnage des appareils de mesure, notamment du shunt et des condensateurs), et en maintenant une distance déterminée optima entre les électrodes, il doit être possible d'atteindre une mesure moyenne de la chronaxie sensiblement constante, à 1/100.000 de seconde près.

(1) *H. Cardot et H. Laugier* : C. R. Soc. Biol. 76 - 539 - 1914. Remarquons, pourtant, que ces deux auteurs ont trouvé qu'au-delà de 1 cm., l'accroissement de l'écart entre les 2 électrodes n'augmente pas la chronaxie.

B. — VARIATIONS DE LA SENSIBILITÉ A LA COCAÏNE

DES FIBRES MOTRICES DU SCIATIQUE

DE RADA ESCULENTA

Nous donnons dans le tableau suivant, IX, l'ensemble des résultats obtenus en étudiant l'influence qu'exercent des doses diverses de chlorhydrate de cocaïne sur les variations des paramètres de l'excitabilité des fibres motrices du sciatique de *Rana Esculenta*. Nous avons choisi les doses : 0 gr. 006, 0 gr. 0125, 0 gr. 025, 0 gr. 05 %, de telle sorte qu'elles ne soient ni trop fortes, ce qui entraînerait l'apparition d'une excitabilité trop rapide, ni trop faibles, ce qui produirait une variation insuffisante des paramètres de l'excitabilité. Nous indiquons dans le tableau la date des expériences, c'est-à-dire la période (époque du frai ou non) pendant laquelle l'essai a été fait, le sexe et le poids de l'animal, la température du laboratoire, les chronaxies et rhéobases de départ, ainsi que la chronaxie minima et la rhéobase maxima, ce qui nous permettra de calculer les pourcentages de baisse ou de hausse des deux paramètres. Nous allons voir comment varie l'action anesthésique, en fonction des conditions de l'essai.

1° INFLUENCE DE LA SAISON. — Un certain nombre d'auteurs ont constaté que les grenouilles de même espèce présentaient, selon les saisons, de nettes variations de sensibilité à l'action des médicaments. Ces auteurs s'accordent à admettre que les grenouilles de printemps et d'été ont une sensibilité différente, et généralement plus grande, que celle des grenouilles étudiées en hiver.

Ces constatations ont notamment été faites par STRAUB et MEYER, au sujet des substances cardiotoniques, par FUHNER (14) au sujet de l'action paralysante de la strychnine, par BERGENGREN (1) à propos de l'adrénaline, par WERTHEIMER et PAF-FRATH (9) au sujet de la choline, par CHAMBON (7) à propos des scopolamines, par FROMHERZ (13), FLAMM (11), LAUBENDER (21), au sujet des anesthésiques locaux.

La question n'est pourtant pas aussi simple qu'elle le paraît : tout d'abord, la température peut jouer un rôle dans les phénomènes observés. Nous avons donc cherché, en tenant compte des variations de température, si les grenouilles mises en expérience au printemps, à la période du frai, présentaient une plus grande sensibilité à l'action du chlorhydrate de cocaïne que les grenouilles étudiées en hiver.

Dans le tableau suivant, X, nous présentons les moyennes des baisses p. 100 de la chronaxie, que produit une même solution de chlorhydrate de cocaïne (0,0125 p. 100) sur les fibres nerveuses motrices de préparations (sciatique-gastrocnémien) provenant soit de grenouilles de printemps, soit de grenouilles d'hiver. Dans la première partie du tableau se trouvent les résultats globaux, dans la seconde on a réparti les résultats partiels suivant les températures.

INFLUENCE DE DOSES DIVERSE DE CHLORHYDRATE DE COCAINE SUR LES PARAMÈTRES DE L'EXCITABILITÉ

GRENOUILLES D'HIVER

Date des Expériences	Sexe de l'animal	Poids	Tempé- rature	Chronaxie de départ mil. de sec.	Chronaxie minima	Pourcentage de tissu de la chaussée (1)	Voltage rheobasique au départ	Voltage rheobasique maximum	Pourcentage de la hausse rheobasique
0 Gr. 05 % Chlorhydrate de cocaine									
12 Décembre 1931	Femelle.....	24 Gr.	17°	0 σ 314	0 σ 114	64 %	0 70	1 56	122 %
14 — — —	—	24 —	18°	0 196	0 093	47	0 70	1 68	162
15 — — —	—	32 —	18°	0 270	0 144	47	0 64	2 72	338
16 — — —	Femelle pleine..	30 —	17°	0 199	0 066	67	0 62	1 82	364
17 — — —	—	21 —	19°	0 233	0 114	51	0 90	3 04	237
6 Février 1932...	— — —	28 —	20°	0 247	0 111	55	0 74	7 52	919
15 Décembre 1931	Mâle.....	26 Gr.	19°	0 σ 159	0 σ 085	77 %	1 22	3 52	188 %
16 — — —	—	23 —	20°	0 244	0 077	69	0 66	2 20	233
17 — — —	—	21 —	21°	0 222	0 144	49	0 76	1 66	118
18 — — —	—	31 —	17°	0 244	0 099	59	0 74	3 20	330
18 — — —	—	32 —	19°	0 296	0 210	28	0 46	8 64	436
19 — — —	—	13 —	17°	0 347	0 265	23	0 64	1 48	130
27 Janvier 1932...	—	25 —	20°	0 241	0 166	31	0 80	2 36	202
27 — — —	—	24 —	20°	0 285	0 162	43	0 86	1 90	120
28 — — —	—	25 —	20°	0 284	0 177	38	0 52	1 82	250
29 — — —	—	28 —	16°	0 358	0 210	41	0 68	1 20	76
4 Février — ...	—	24 —	20°	0 310	0 188	39	0 50	2 08	315
5 — — —	—	23 —	19°	0 277	0 188	32	0 42	2 08	395
5 — — —	—	25 —	21°	0 292	0 188	36	0 66	3 84	481
5 — — —	—	26 —	21°	0 332	0 155	53	0 56	2 56	357
0 Gr. 025 %									
5 Janvier 1932...	Femelle.....	14 Gr.	21°	0 σ 296	0 σ 203	31 %	0 60	1 78	196 %
7 — — —	—	26 —	20°	0 307	0 192	57	0 78	1 96	150
8 — — —	Femelle pleine..	12 —	20°	0 266	0 129	51	0 60	2 02	236
9 — — —	—	31 —	17°	0 340	0 210	38	0 68	1 36	100
11 — — —	—	28 —	16°	0 303	0 199	34	0 56	1 64	192
12 — — —	—	14 —	18°	0 362	0 288	15	0 56	1 08	93
22 Décembre 1931	Mâle.....	26 Gr.	15°	0 σ 288	0 σ 229	21 %	0 70	1 88	169 %
22 — — —	—	13 —	18°	0 273	0 118	57	0 86	2 80	225
4 Janvier 1932...	—	30 —	16°	0 314	0 214	32	0 66	1 40	112
4 — — —	—	29 —	20°	0 339	0 262	22	0 70	1 54	120
5 — — —	—	23 —	20°	0 288	0 239	21	0 60	6 08	900
6 — — —	—	22 —	16°	0 270	0 181	33	0 66	1 46	120
6 — — —	—	14 —	20°	0 296	0 192	35	0 54	1 72	196
7 — — —	—	23 —	20°	0 284	0 155	56	0 64	2 80	337
12 — — —	—	17 —	21°	0 355	0 188	64	0 42	1 98	370
13 — — —	—	26 —	17°	0 321	0 229	29	0 46	1 34	191
— — —	—	24 —	18°	0 318	0 222	30	0 92	1 44	57
0 Gr. 0125 %									
20 Janvier 1932...	Femelle pleine..	25 Gr.	17°	0 σ 251	0 σ 111	56 %	0 66	2 40	263 %
20 — — —	Femelle.....	8 —	21°	0 237	0 166	30	0 86	2 16	150
21 — — —	Femelle pleine..	23 —	20°	0 288	0 229	20	0 46	1 46	218
22 — — —	—	23 —	20°	0 296	0 218	26	0 68	1 52	127
22 — — —	—	27 —	20°	0 284	0 247	17	0 56	1 30	122

15 Janvier	...	Mâle.....	23 Gr.	19°	0	σ	214	0	σ	155	28 %	0°66	1°26	94 %
16	—	—	30	18°	0	270	0	199	26	076	132	74		
18	—	—	28	18°	0	370	0	259	30	106	136	36		
18	—	—	21	20°	0	244	0	225	8	052	144	176		
19	—	—	23	18°	0	284	0	210	26	072	140	95		
19	—	—	23	21°	0	240	0	181	25	052	140	170		
20	—	—	20	20°	0	185	0	170	14	098	134	32		
21	—	—	22	21°	0	325	0	240	26	054	144	153		
22	—	—	21	20°	0	321	0	157	46	052	198	280		
23	—	—	32	19°	0	321	0	225	30	034	140	160		
25	—	—	24	17°	0	333	0	236	29	060	116	93		
	—	—	26	15°	0	336	0	236	29	062	102	65		

0 Gr. 0125 %

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

7 Mars 1932.	22 Gr.	15°	0 σ	355	0 σ	225	37 %	0.48	2 10	340 %
9 —	18 —	18°	0	284	0	136	52	0 52	5 60	900
11 —	17 —	13°	0	277	0	166	40	0 76	2 00	163
14 —	17 —	18°	0	284	0	129	55	0 48	5 60	1060
5 Mars	21 Gr.	16°	0	358	0	166	54 %	0.46	2.00	889 %
8 —	19 —	18°	0	310	0	166	47	0 34	1 98	480
9 —	18 —	18°	0	314	0	148	52	0 50	4 48	860
10 —	23 —	18°	0	210	0	185	30	0 44	2 20	400
11 —	25 —	18°	0	310	0	162	46	0 76	5 76	658
12 —	17 —	17°	0	347	0	185	47	0 42	2 00	144
15 —	26 —	16°	0	288	0	148	55	0 52	6 08	1062
15 —	18 —	19°	0	203	0	114	43	0 60	2 16	260
16 —	18 —	19°	0	222	0	114	48	0 86	2 40	179
17 —	17 —	18°	0	273	0	125	54	0 68	13 60	1900
17 —	17 —	21°	0	218	0	155	29	0 58	2 24	296
18 —	17 —	16°	0	396	0	166	46	0 72	8 48	1090
18 —	20 —	19°	0	236	0	125	48	0 60	6 08	900
4 Mars	25 —	20°	0	259	0	144	44	0 72	5 92	727

0 Gr. 006 %

7 Avril 1932.....	17 Gr.	19°	0 σ-	0 σ-	0 σ-	0 σ-	0 70	6°32	814 %
8 —	18 —	17°	0	277	0	066	0 60	12 80	2030
12 —	19 —	18°	0	210	0	136	0 80	1 92	140
13 —	15 —	19°	0	222	0	129	0 58	1 26	116
15 —	18 —	15°	0	247	0	129	0 50	1 84	268
20 —	15 —	18°	0	318	0	122	0 44	1 50	240
20 —	22 —	19°	0	240	0	118	0 70	1 52	172
21 —	23 —	17°	0	273	0	166	0 35	1 32	266
22 —	18 —	18°	0	273	0	162	0 60	1 20	100
23 —	19 —	18°	0	266	0	240	0 60	0 76	27
25 —	Femelle pleine..	18°	0	325	0	148	0 56	2 40	328
26 —	Femelle.....	15 —	19°	0	159	0	0 78	2 30	409
6 Avril	Male.....	17 Gr.	18°	0 σ-	0 σ-	0 σ-	0 74	7 84	975 %
13 —	20 —	16°	0	273	0	222	0 56	1 24	122
14 —	17 —	18°	0	239	0	166	0 46	0 90	95
14 —	20 —	19°	0	255	0	170	0 82	1 38	68
18 —	16 —	18°	0	284	0	173	0 56	1 20	114
19 —	16 —	18°	0	310	0	144	0 62	1 74	180
22 —	20 —	19°	0	188	0	148	0 50	1 98	298
26 —	19 —	17°	0	256	0	170	0 66	1 78	170

(1) Pour calculer ce pourcentage de baisse, nous avons effectué nos calculs, comme notre prédécesseur, en prenant la chronaxie minima et en rapportant à 100 : différence entre la chronaxie de départ et

$$\frac{0,35}{19} \times \frac{16}{35} = 0,19 = 19\%$$

TABLEAU X

BAISSES MOYENNES (p. 100) DES CHRONAXIES

(Chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 p. 100)

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

GRENOUILLES D'HIVER

46

27

Température du laboratoire

15 — 17° : 47

38

17 — 19° : 46

28

19 — 21° : 36

23

Nous voyons donc que les grenouilles de printemps subissent, avec la même dose de cocaïne, une plus grande diminution de la chronaxie du nerf sciatique que les grenouilles d'hiver. Nous constatons, en outre, que ce phénomène se retrouve régulièrement, même lorsque l'on compare entre eux les résultats d'expériences effectuées à des températures semblables.

Conformément à ce qu'ont trouvé les précédents auteurs, les grenouilles étudiées au printemps (époque du frai) sont donc nettement plus sensibles à l'action du médicament que les autres grenouilles.

Nous avons constaté par ailleurs que, pour obtenir une baisse moyenne, voisine de 46 p. 100, il nous fallait, si nous utilisions des grenouilles d'hiver, atteindre une concentration en chlorhydrate de cocaïne de 0,05 p. 100 alors que, d'après le tableau X, il suffit avec les grenouilles de printemps d'une

concentration de 0,0125 p. 100. On peut donc admettre que les grenouilles de printemps présentent une sensibilité, à l'action de l'anesthésique local, sensiblement quatre fois plus grande que les grenouilles d'hiver¹.

Ce fait est d'autant plus curieux que nous avons travaillé sur des préparations sciatique-gastrocnémien isolées, et qu'il n'existe pas, pour les deux sortes de grenouilles, avant l'action anesthésique, de différence entre les chronaxies. Peut-être les phénomènes constatés tiennent-ils à une différence de perméabilité, liée à une différence de constitution chimique des nerfs, provenant de métabolismes qualitativement ou quantitativement différents. Rappelons, à ce sujet, les constatations faites par REID (24) sur la variation du sens du déplacement de l'eau à travers la peau de la grenouille, et celles de DE WAARD (28) sur la variation de la teneur en calcium de la grenouille suivant l'époque.

2° AUTRES FACTEURS DE VARIATION. — Nous venons de voir que les grenouilles de printemps (époque du frai) sont près de quatre fois plus sensibles à l'action de la cocaïne que les grenouilles d'hiver. Nous allons examiner maintenant l'influence que peuvent exercer sur cette action d'autres facteurs de variation : sexe, poids ou âge, période d'ovulation pour les femelles et enfin température de l'essai :

(1) Ce chiffre est précisément celui qu'a trouvé LAUBENDER, dans des essais poursuivis sur l'action potentialisante du mélange Novocaine-Caféine. Il constate que « la concentration seuil du mélange, qui est normalement 0,2 %, diminue à partir du milieu de Mars, assez vite, atteint 1/4 de sa valeur primitive, puis remonte lentement à partir du mois de Mai ».

Baisses moyennes % des chronaxies

GRENOUILLES D'HIVER

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

A) INFLUENCE DU SEXE

Chlorhydrate de cocaïne p. 100	Femelles	Mâles		Femelles	Mâles
—	—	—		—	—
0,05	55	44		—	—
0,025.....	38	35		—	—
0,0125.....	30	26		46	45
0,006.....	—	—		45	32

B) INFLUENCE DE L'ÉTAT DE LA FEMELLE

	En période d'ovulation	Normales		En période d'ovulation	Normales
	—	—		—	—
0,05	57	52		—	—
0,025.....	34	44		—	—
0,0125.....	29	30		—	56
0,006.....	—	—		48	44

C) INFLUENCE DU POIDS (uniquement mâles)

	10-15 gr.	20-25 gr.	25-30 gr.	30 gr.		10-15 gr.	15-20 gr.	20-25 gr.
	—	—	—	—		—	—	—
0,05	23	42	57	43		—	—	—
0,025.....	52	32	26	—		—	—	—
0,0125....	—	24	29	—		—	50	43
0,006.....	—	—	—	—		—	38	—

D) INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE DU LABORATOIRE
(uniquement mâles)

	15-17°	17-19°	19-21°		15-17°	17-19°	19-21°
	—	—	—		—	—	—
0,05	41	45	45		—	—	—
0,025.....	29	43	38		—	—	—
0,0125....	29	28	20		50	46	36
0,006.....	—	—	—		38	24	32

De l'examen de ces tableaux, nous tirons les conclusions suivantes :

a) Le nerf moteur des grenouilles femelles est régulièrement plus sensible à la cocaïne que celui des mâles. Ce fait se retrouve aussi bien en hiver qu'au printemps ¹.

b) La période d'ovulation chez les femelles n'influe pas d'une façon régulière sur la sensibilité du nerf moteur à l'action de la cocaïne (27).

c) Le poids n'exerce dans les conditions de notre expérimentation (méthode « sans temps », séjour du nerf dans la solution anesthésique jusqu'à l'atteinte d'une sorte d'état d'équilibre), aucune influence régulière sur l'action exercée par la cocaïne sur les nerfs moteurs.

(1) Citons à propos de cette constatation les observations suivantes : E. ABDERHALDEN et E. WERTHEIMER (*Biochem. Zeitschr.* 1927, t. 186, p. 252) ont montré que les souris femelles résistent mieux à l'intoxication par l'alcool éthylique que les souris mâles. BREUKELMANS (*Science*, septembre 1932, p. 302) a montré que la susceptibilité des Daphnies au Bichlorure de mercure diminue avec l'âge et qu'elle est plus grande chez les mâles que chez les femelles. Il pense que c'est là une conséquence des variations du métabolisme. Rapprochons cette dernière remarque des constatations faites par CHARLES ENID (*Quart. Journ. of. exper. Physiol.* 1931, t. 21, p. 81) sur la teneur en Ca ou en Mg du sérum, plus grande chez certaines femelles (*Xenopus*, poule, écrevisse) que chez les mâles.

d) En ce qui concerne la température, dans les limites restreintes où nous avons opéré, et, vraisemblablement, en raison de la complexité des phénomènes en jeu (27), ce facteur n'exerce pas une influence régulière sur la réaction du nerf moteur. On constate pourtant, dans 7 comparaisons, sur les 10 que les résultats du tableau permettent d'envisager, que l'abaissement de la chronaxie est plus marqué pour les températures plus faibles. Cette constatation concorde avec les résultats obtenus par J. RÉGNIER, en effectuant des expériences, à des intervalles de température plus espacés de 4° à 25° (23), résultats qui, depuis, ont été retrouvés par G. VALETTE et J. LEVY (27).

3° COMPARAISON DES RÉSULTATS FOURNIS PAR DEUX SÉRIES DIFFÉRENTES DE RECHERCHES. — Dans les essais que nous venons d'exposer, nous avons vu qu'il existait une plus grande sensibilité à l'action des médicaments, d'une part pour les grenouilles à l'époque du frai, d'autre part pour les grenouilles femelles à toutes saisons, et, enfin, probablement, pour les grenouilles examinées à des températures plus basses. Par ailleurs, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'influence exercée par le poids, et l'état de la femelle. Cependant, dans chacun des tableaux donnés ci-dessus, nous avons constaté que les solutions de cocaïne les plus concentrées produisaient régulièrement les plus grande baisses de chronaxies. Cette constatation, qui est à la base de la méthode mise au point par J. RÉGNIER, se retrouve donc, même si l'on tient compte de la saison et du sexe des animaux.

Pourtant, il nous a semblé intéressant de comparer de plus près les résultats obtenus par J. RÉGNIER à ceux que nous avons obtenus nous-même, ces résultats, dans les deux cas, ayant été obtenus selon la même tech-

nique (mesure de la baisse relative de la chronaxie), mais avec des appareils différents. Pour ceci, nous comparons entre eux les pourcentages de baisse de la chronaxie.

Nous savons que la sensibilité des animaux varie suivant la saison, suivant le sexe, et aussi suivant la température. Nous ne tiendrons pas compte de ce dernier facteur, puisque dans l'une et l'autre période, les températures des essais que nous comparons étaient semblables et relativement peu variables (15° - 21°). Par contre, pour effectuer des comparaisons valables, il nous faudra séparer les expériences selon le sexe, et selon la saison. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-joints, XI et XII.

TABLEAU XI

RÉSULTATS OBTENUS EN 1926

(par J. RÉGNIER)

Concentrations des solutions de chlorhydrate de cocaïne (p. 100)	Baisse moyenne de chronaxie (p. 100)
—	—
Mai-Juin (mâles) 0,30	54
0,20	51
0,10	46
Décembre-Janvier (femelles).. 0,25	55
0,15	53
0,10	43

TABLEAU XII

RÉSULTATS OBTENUS EN 1932

(par B. BRIOLET)

a) Mars-Avril (mâles).....	0,0125	45
	0,006	32
b) Mars-Avril (femelles).....	0,0125	46
	0,006	45
c) Décembre-Janvier (mâles).	0,05	44
	0,025	35
	0,0125	26
d) Décemb.-Janvier (femelles)	0,05	55
	0,025	38
	0,0125	30

Si nous portons les chiffres ainsi obtenus sur un tableau où sont inscrites en abscisses les concentrations anesthésiques, et en ordonnées les baisses p. 100 de la chronaxie, nous obtenons, pour chacune des deux séries d'essais, des courbes du type parabolique ainsi qu'il a déjà été montré. En établissant, en particulier, les courbes qui expriment pour les deux groupes d'essais (1926 et 1932), les baisses de chronaxie, obtenues à une même saison (décembre-janvier), avec des grenouilles femelles, nous constatons que les deux courbes sont nettement distinctes (fig. 9). Pour obtenir les mêmes baisses de chronaxie, il a fallu, pour le premier groupe d'essais (1926), utiliser les concentrations anesthésiques nettement plus grandes que pour le second (1932). Ainsi, si nous comparons les concentrations qui ont amené la même baisse de 55 p. 100, nous trouvons 0,25 gr. pour les essais de 1926 et 0,05 gr. pour ceux de 1932.

Si nous effectuons les mêmes comparaisons en utilisant cette fois les résultats obtenus avec des grenouilles mâles au printemps (bien que les mois ne correspondent pas exactement), nous trouvons que, pour obtenir une baisse de chronaxie de 45 à 46 p. 100, il a fallu une concentration de 0,10 gr. dans les essais de 1926, alors qu'il a suffi de 0,0125 gr. dans ceux de 1932 (fig. 10).

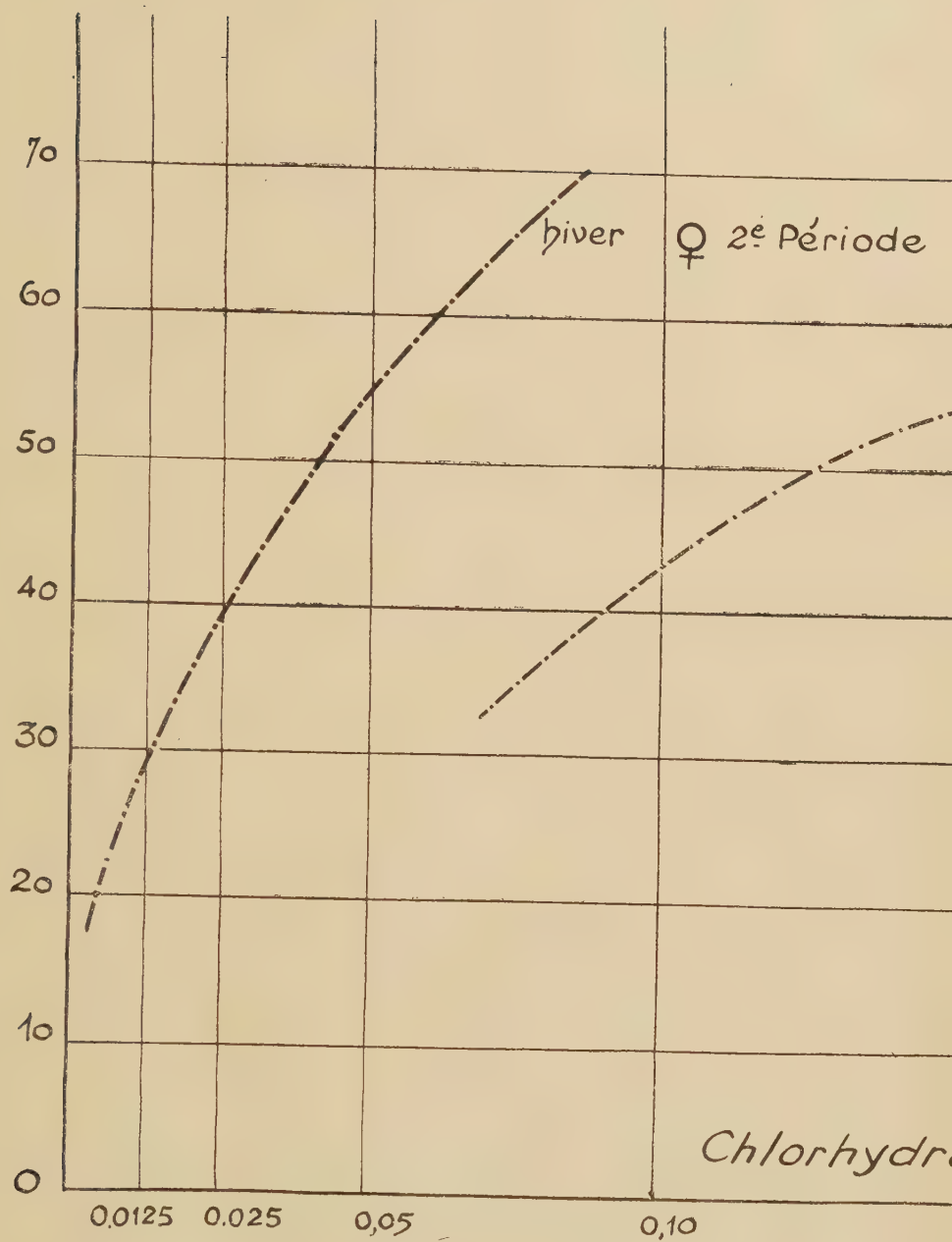
Nous pouvons donc conclure que la cocaïne semble avoir agi, dans le deuxième groupe d'essais, avec une intensité 5 à 8 fois plus grande que dans le premier.

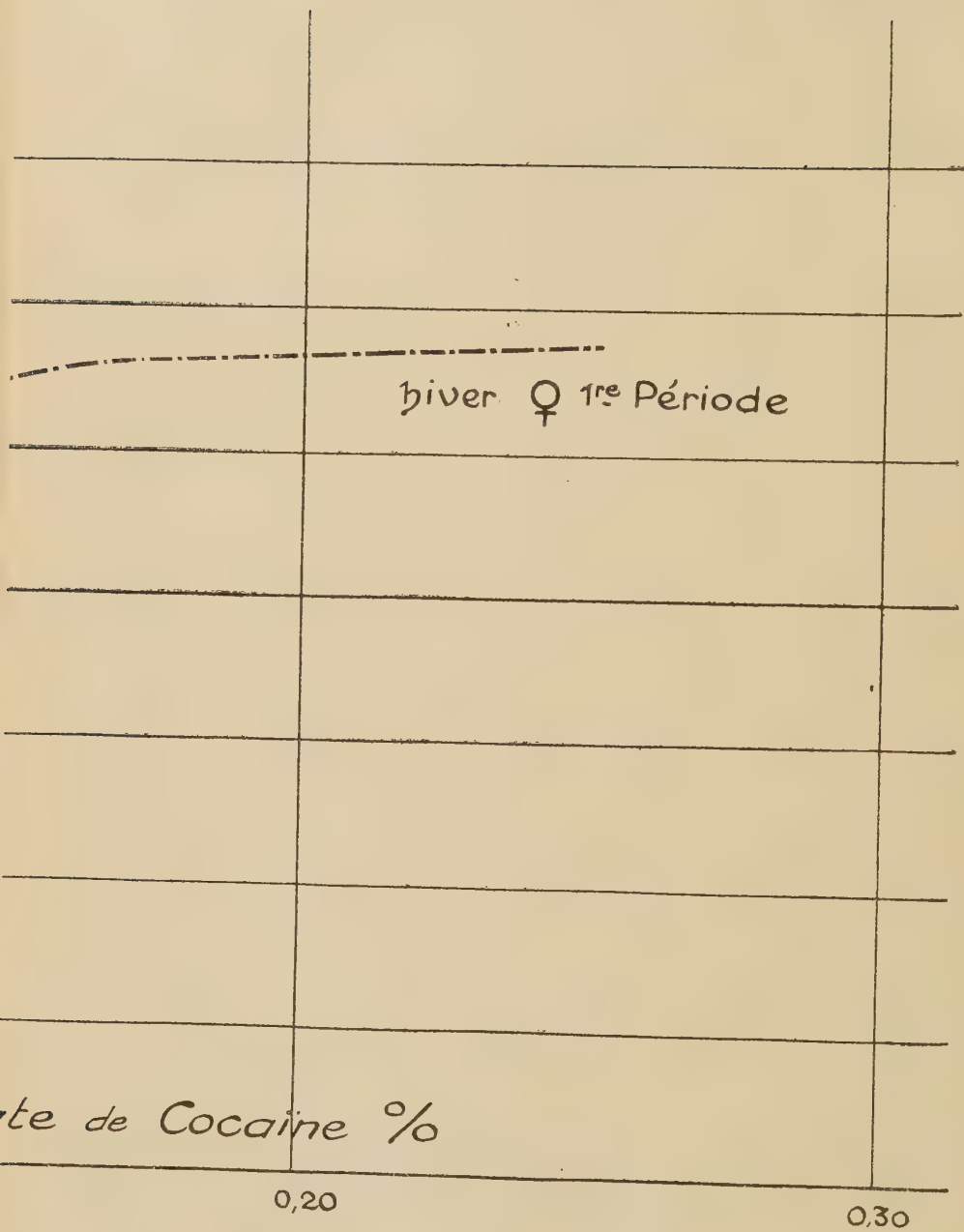
Etant donné que les mêmes directives ont été suivies dans les deux essais (solutions dans le même liquide de RINGER de pH 6,8 etc...), nous ne pensons pas qu'il faille incriminer la manipulation elle-même. On peut mettre en cause, à notre avis, deux facteurs possibles de variation. D'une part, les chronaxies stabilisées, avant l'action du médicament, apparaissaient nettement et régulièrement plus basses (0,16 à 0,21) dans la première période d'essais que dans la seconde (0,25 à 0,29), ce que nous avons attribué, rappelons-le, à des différences dans les appareils utilisés. Peut-être s'est-il produit de ce fait une sorte de freinage de la baisse de chronaxie¹ ? D'autre part, dans les premiers essais, la longueur du nerf, plongée dans la solution de cocaïne, était plus petite (1 cm. 5) que dans les essais ultérieurs (2 cm.). Peut-être s'est-il produit de ce fait une action plus efficace pour la deuxième période ?

Si maintenant nous réunissons les données exposées dans ce deuxième chapitre, nous constatons les faits

(1) Nous savons en effet, par les recherches de BREMER et RYLANT (2) que la diminution de la chronaxie nerveuse qui se produit sous l'influence de la strychnine est d'autant plus marquée que la chronaxie du nerf est normalement plus élevée. Cependant, notre cas n'est pas absolument semblable puisque, comme nous l'avons expliqué, les différences de chronaxie pour nos deux séries d'essais sont plus apparentes que réelles.

Daire de Chronaxie





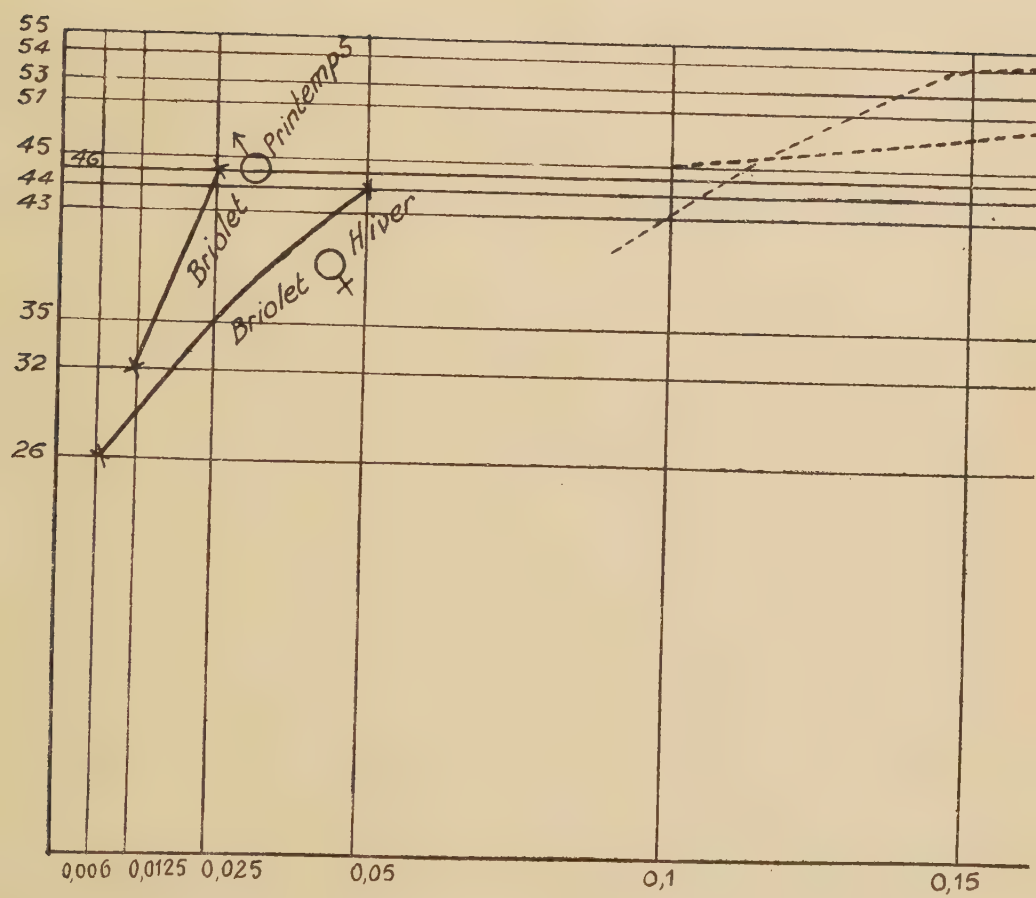


Fig. 10

Reignier ♀ Hiver

Reignier ♂ Printemps

0,2

0,25

0,3

suivants. Alors que nous avons retrouvé l'influence, qu'exercent le poids (ou l'âge) de l'animal et la température, sur les valeurs moyennes trouvées pour la chronaxie stabilisée, avant toute action médicamenteuse, nous n'avons pas constaté de variation de ce paramètre sous l'influence de la saison. Par contre, ce facteur saisonnier agit indéniablement sur la sensibilité du nerf moteur à la cocaïne, sensibilité qui est environ 4 fois plus grande au printemps qu'en hiver. Par ailleurs, nous voyons que les grenouilles femelles se montrent, à toutes époques, légèrement plus sensibles que les mâles à l'action du chlorhydrate de cocaïne.

De tout ceci, nous pouvons dès maintenant conclure que si nous voulons comparer à l'action du chlorhydrate de cocaïne, choisi comme type, les actions d'autres corps chimiques, en utilisant la technique que nous venons d'étudier, il faudra :

1° Tenir compte du fait que la saison, le sexe, (et la température dans une certaine mesure), font varier la sensibilité des préparations neuro-musculaires à l'action de la substance médicamenteuse.

2° Procéder, dans les conditions mêmes (notamment d'appareillage) où l'on aura à étudier l'action des autres substances, à l'établissement de la courbe servant de terme de comparaison, courbe de Concentration-Action du chlorhydrate de cocaïne.

**C. — COMPARAISON DES VARIATIONS
DES DEUX PARAMÈTRES DE L'EXCITABILITÉ
(Rhéobase et Chronaxie)
SOUS L'INFLUENCE DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE**

Abordons maintenant, d'une façon plus détaillée, l'étude des variations subies, d'une part par la chronaxie, d'autre part par la rhéobase, en fonction des doses de chlorhydrate de cocaïne. Nous avons, ci-dessus, étudié l'action anesthésique en fonction de différents fac-

teurs, en choisissant comme variable la chronaxie. Ce choix a été fait à la suite de H. CARDOT et J. RÉGNIER, en raison des nombreux travaux effectués par L. LAPICQUE et son école, d'après lesquels les valeurs de la chronaxie présentent une constance bien plus grande que celles de la rhéobase, ces dernières dépendant beaucoup plus étroitement des conditions expérimentales.

Cependant, nous avons constaté, dans nos essais, des variations de la rhéobase qui semblent parallèles à celles de la chronaxie. Par ailleurs la mesure de la rhéobase semble se rapprocher davantage des mesures effectuées par les auteurs qui utilisaient le chariot de DU BOIS-REYMOND. De plus, tout dernièrement, quelques auteurs parmi lesquels LAUBENDER, ont porté leur attention aussi bien sur la variation de la rhéobase que sur celle de la chronaxie. Enfin les constatations de H. CARDOT et H. LAUGIER (5), d'après lesquelles la rhéobase varie toujours en fonction inverse de la chronaxie (1) ont été reprises par d'autres auteurs, parmi lesquels PH. FABRE (10), qui a montré, en 1932, que, dans l'électrotonus, les variations de la rhéobase et de la chronaxie se faisaient de façon si régulièrement inverse, que l'on retrouvait, pour le produit : rhéobase $\times$ chronaxie, sensiblement la même valeur, avant et après la variation.

Pour toutes ces raisons, nous avons cru nécessaire d'étudier de façon parallèle, les variations de la rhéobase et celles de la chronaxie. Nous verrons ainsi si le choix que nous avons fait, en préférant comme variable la chronaxie, est justifié. Nous chercherons ensuite s'il est possible de faire, à l'occasion de l'étude des anesthésiques locaux, les constatations faites par PH. FABRE au sujet de l'électrotonus.

(1) Cette variation a même été signalée directement, pour ce qui est de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur le nerf, par DERRIAUD et LAUGIER : *Cr. Soc. Bio.* 1921, t. 85, p. 124.

Voyons tout d'abord, comme nous l'avons fait plus haut pour la baisse de la chronaxie, s'il est possible d'utiliser la hausse de la rhéobase pour caractériser la force anesthésique d'une solution.

Nous donnons, dans le tableau suivant, les pourcentages des hausses de rhéobase en fonction des doses d'anesthésique utilisées. Nous y joignons les pourcentages de baisse de chronaxie trouvés dans les mêmes expériences ².

TABLEAU XIII

Doses de Chlorhydrate de cocaïne	GRENOUILLES D'HIVER				GRENOUILLES DE PRINTEMPS			
	Chronax. baisse %		Rhéob. hausse %		Chronax. baisse %		Rhéob. hausse %	
	Fem ^{elle}	Mâle	Fem ^{elle}	Mâle	Fem ^{elle}	Mâle	Fem ^{elle}	Mâle
0 gr 05 %	55	44	355	259				
0 gr 025 %	38	35	161	245				
0 gr 0125 %	30	26		119	46	45	616	688
0 gr 006 %	178				45	32	409	330

COMPARAISON DES VARIATIONS DE LA CHRONAXIE ET DE LA RHÉOBASE

De l'examen des valeurs contenues dans ce tableau, il résulte que la hausse de la rhéobase est, à une exception près, d'autant plus grande que les doses d'anesthésique sont plus fortes. D'autre part, dans les courbes suivantes, où nous avons porté les valeurs obtenues sur les grenouilles d'hiver, pour la hausse

(2) Le pourcentage de hausse de rhéobase a été calculé de la façon suivante : Différence entre la rhéobase maxima et la rhéobase de départ, par rapport à la rhéobase de départ, celle-ci étant faite égale à 100. Ex. : rh. de départ = 0,7 rh. maxima = (1,56) ; Pourcentage de

$$\text{hausse} \times = \frac{1,56 - 0,7 \times 100}{0,7} = 122.$$

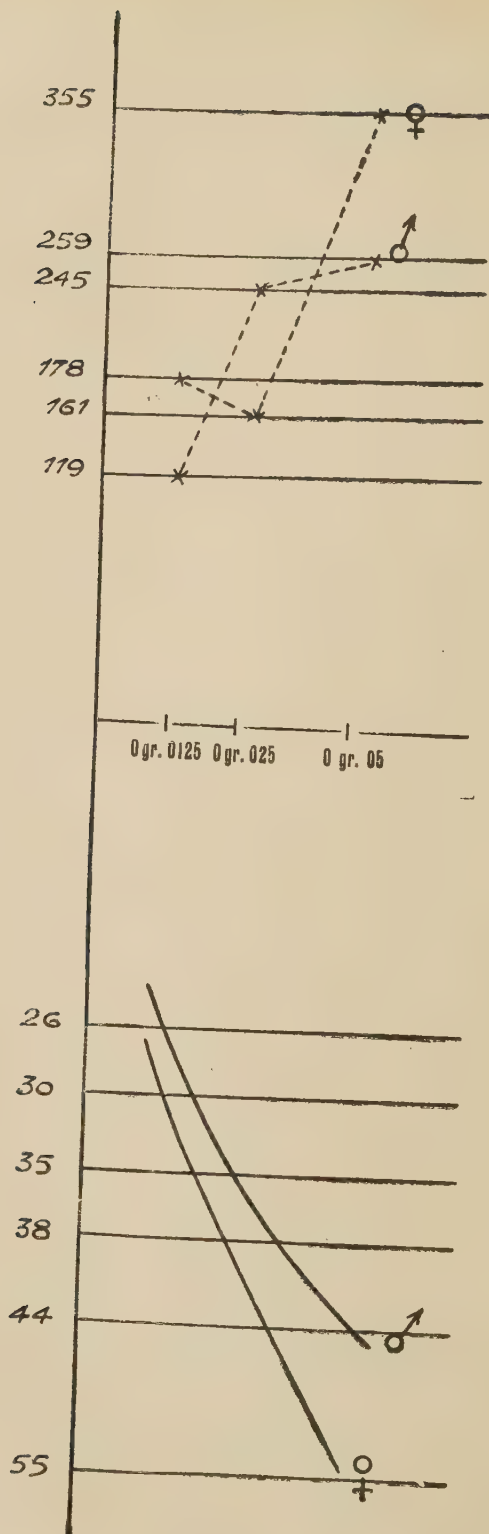


Fig. 11

de la rhéobase et pour la baisse de la chronaxie, en fonction des doses d'anesthésique, la variation de la rhéobase, bien que moins régulière que celle de la chronaxie (grenouilles mâles) pourrait être jusqu'à un certain point utilisée. Malgré tout, et en tenant compte particulièrement de l'aberrance du 2^e chiffre moyen trouvé pour les grenouilles femelles, il nous semble bien que les résultats donnés par la rhéobase sont inférieurs à ceux donnés par la chronaxie (fig. 11).

Nous avons cru pourtant devoir examiner cette question plus en détail. Nous savons que les chiffres moyens nous donnent une plus grande certitude en faisant disparaître les différences, en plus ou en moins, caractérisant les chiffres individuels, mais ce résultat peut être acquis de la même façon, et ce chiffre moyen rester le même, que les différences individuelles soient grandes ou petites. Ainsi 10 est la moyenne des deux nombres 9 et 11, comme il est la moyenne des deux nombres beaucoup plus éloignés l'un de l'autre 2 et 18. Il est facile de comprendre que la moyenne 10 n'a pas dans les deux cas la même force probante.

Nous allons donc examiner isolément les expériences et voir *si les chiffres moyens obtenus pour la rhéobase ne dérivent pas de chiffres partiels plus hétérogènes que ceux qui caractérisent la chronaxie*. Pour chaque dose de cocaïne, et pour les 2 sortes de grenouilles, en séparant les sexes, nous allons chercher combien de fois ont été obtenues chacune des baisses (%) de chronaxie et chacune des hausses (%) de rhéobase, ceci nous permettra, par la comparaison directe tant des valeurs extrêmes, que des courbes (étalement-élévation) de comparer la régularité des valeurs obtenues en utilisant l'un ou l'autre de ces paramètres.

Dans les courbes suivantes, nous portons en abscisses d'une part les pourcentages de baisse de chronaxie, d'autre part les pourcentages de hausse de

rhéobase, en réunissant les valeurs de baisse de chronaxie allant de 5 en 5 (nous considérons comme égales les valeurs comprises entre une baisse de 25 et une de 30 %) et en réunissant (pour la même raison) les valeurs de hausse de rhéobase allant de 50 en 50. Nous portons en ordonnées le nombre de fois où chacun de ces résultats a été obtenu.

Si nous considérons les courbes ainsi obtenues, nous constatons que la rhéobase donne des chiffres nettement plus différents, les uns des autres, que la chronaxie. Ceci se traduit par des courbes d'une forme, en général, plus resserrée sinon plus élevée pour la chronaxie que pour la rhéobase. Certaines courbes, pour la rhéobase, sont tout particulièrement étendues.

Grenouilles d'hiver

0 gr. 05 %

traits pleins : chronaxie

pointillés : rhéobase

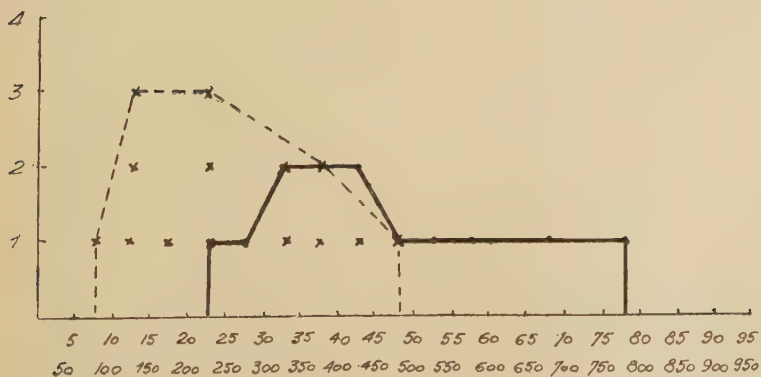
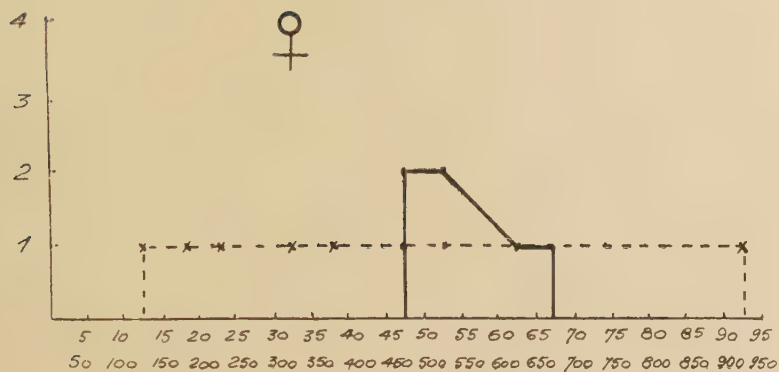


Fig. 12

Grenouilles d'hiver

0 gr. 025 %

traits pleins : chronaxie

pointillés : rhéobase

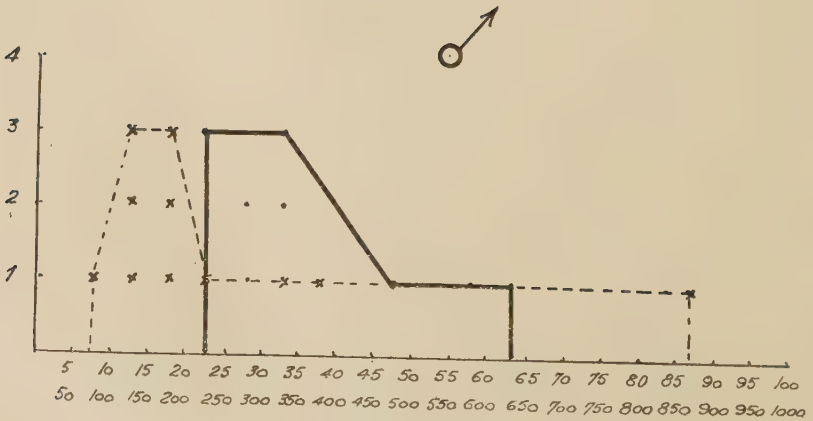
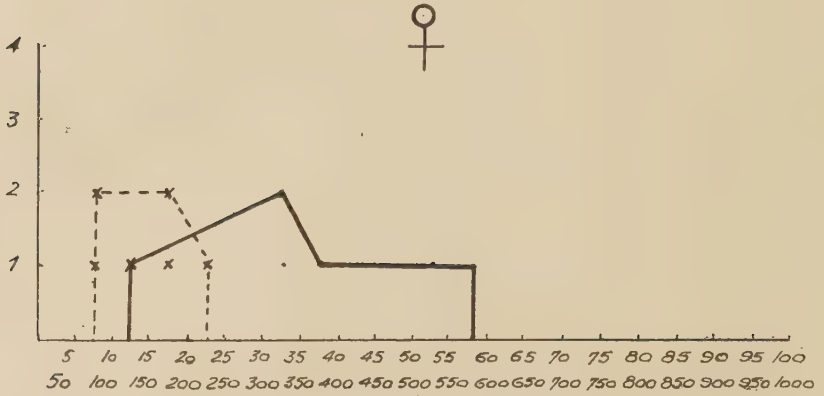


Fig. 13

Grenouilles d'hiver

0 gr. 0125 %

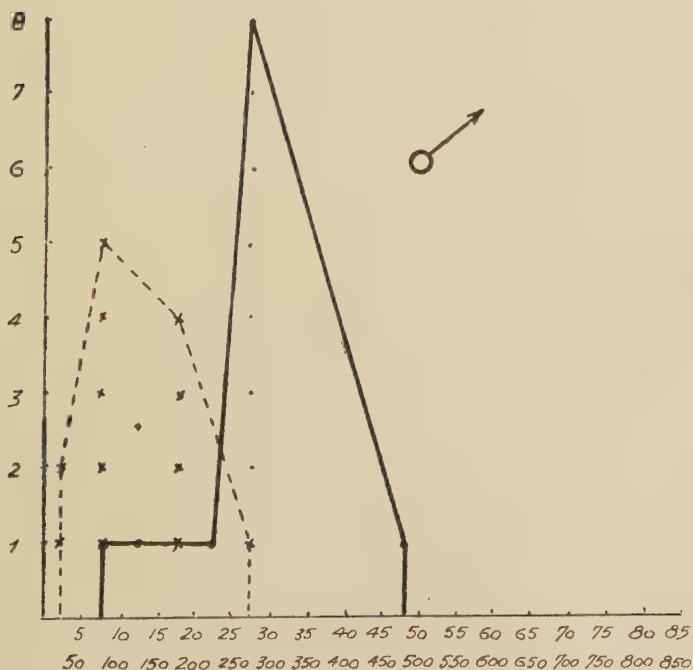
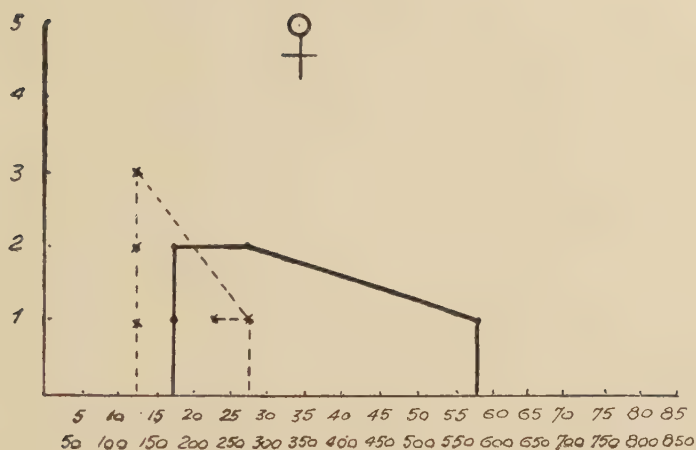


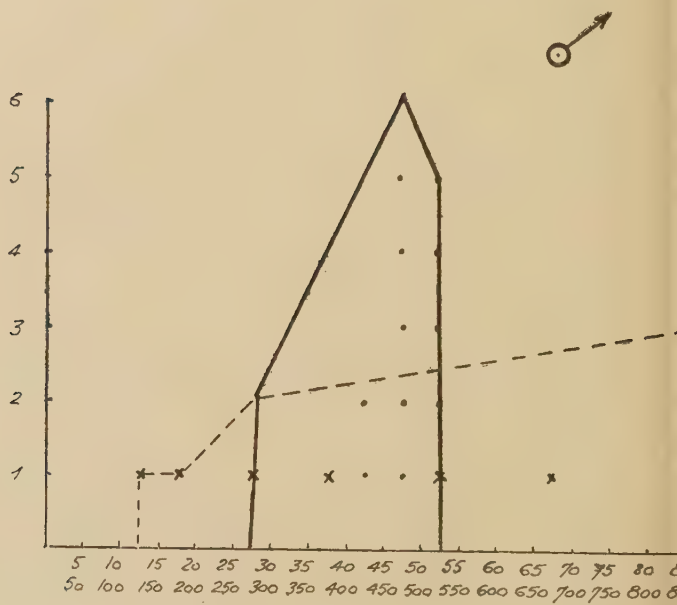
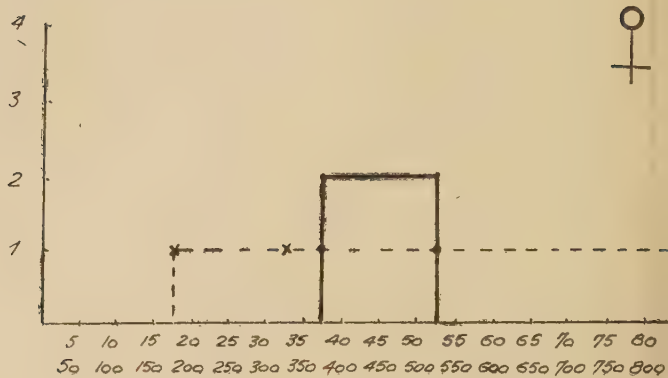
Fig. 14

Grenouilles de printemps

0 gr. 0125 %

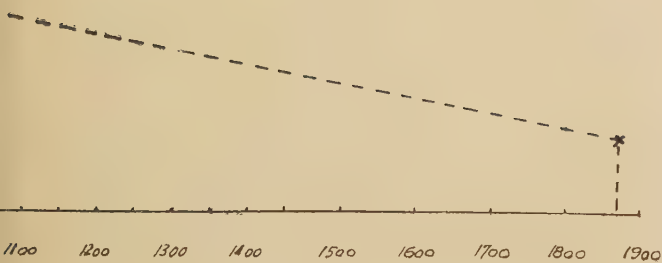
traits pleins : chronaxie

pointillés : rhéobase





50 1100



Grenouilles de printemps

0 gr. 006 %

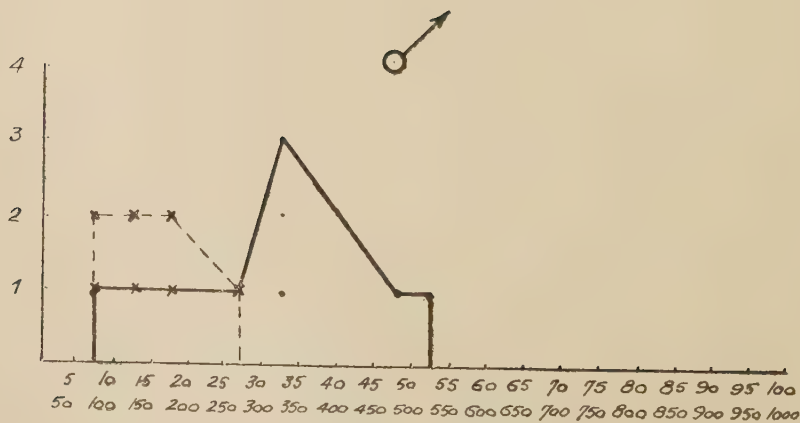
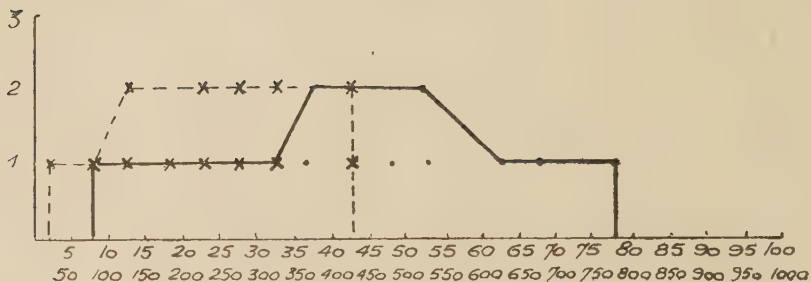


Fig. 16

Considérons maintenant les écarts en moins et en plus trouvés pour les 2 paramètres (Tableau XIV). Nous constatons, ici, comme dans les courbes, que les résultats obtenus avec la rhéobase sont, pris en particulier, nettement plus hétérogènes que ceux obtenus avec la chronaxie.

Nous pouvons donc conclure de tout ceci que, conformément aux données de L. LAPICQUE, il est préférable de choisir comme variable la chronaxie et non la rhéobase.

(Consulter pages suivantes les tableaux XIV et XIV bis)

TABLEAU XIV bis

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

DOSES	FEMELLES									
	CHRONAXIE (Baisse %)					RHÉOBASE (Hausse %)				
	Moyenne	Minima	Écart relatif %	Maxima	Écart relatif %	Moyenne	Minima	Écart relatif %	Maxima	Écart relatif %
0 Gr. 006	45	9	80	77	71	409	27	93	2030	396
0 Gr. 0125	46	37	19	55	19	616	163	73	1060	72
GRENOUILLES D'HIVER										
	FEMELLES					FEMELLES				
	CHRONAXIE (Baisse %)					RHÉOBASE (Hausse %)				
	Moyenne	Minima	Écart relatif %	Maxima	Écart relatif %	Moyenne	Minima	Écart relatif %	Maxima	Écart relatif %
0 Gr. 0125	29	17	41	56	93	178	127	28	263	47
0 Gr. 025	37	15	59	57	54	161	93	42	236	45
0 Gr. 05	55	47	14	64	16	355	122	65	919	158

Nous pouvons donc déjà prévoir que les constatations faites par PH. FABRE en étudiant l'électrotonus, ne peuvent pas s'appliquer ici. Pour nous en assurer, comparons la valeur du produit rhéobase $\times$ chronaxie, avant et après action de la cocaïne (au moment où nous atteignons le maximum de chronaxie).

TABLEAU XV

VALEUR DU PRODUIT CRHONAXIE - RHÉOBASE

(EXPÉRIENCES TYPIQUES CHOISIES AU DÉBUT DE LA THÈSE)

1^{re} :

avant l'action de la cocaïne : $0,24 \times 0,58 = 0,139$

après — — $0,11 \times 2,4 = 0,26$

2^{me} :

avant : $0,24 \times 0,92 = 0,220$

après : $0,14 \times 4,48 = 0,627$

3^{me} :

avant : $0,21 \times 1,2 = 0,252$

après : $0,17 \times 2,96 = 0,503$

4^{me} :

avant : $0,34 \times 0,66 = 0,224$

après : $0,17 \times 1,56 = 0,265$

(EXPÉRIENCES CHOISIES DANS L'ÉTUDE DE DIFFÉRENTES DOSES)

4 Février. — 0,05 % Mâle

avant : $0,31 \times 0,5 = 0,155$

après : $0,18 \times 1,04 = 0,374$

6 Janvier. — 0,025 % Mâle

avant : $0,29 \times 0,54 = 0,156$

après : $0,19 \times 1,02 = 0,182$

22 Janvier. — 0,0125 % Femelle

avant : $0,29 \times 0,68 = 0,197$

après : $0,21 \times 1,42 = 0,298$

12 Mars. — 0,0125 % Mâle

avant : $0,34 \times 0,52 = 0,707$

après : $0,18 \times 6,08 = 1,094$

21 Avril. — 0,006 % Femelle

avant : $0,27 \times 0,36 = 0,097$

après : $0,16 \times 1,32 = 0,211$

Nous constatons, d'après les chiffres ci-dessus, que la valeur du produit rhéobase $\times$ chronaxie, est nettement supérieure dans la deuxième phase de l'expérience. Ceci résulte incontestablement du fait que la variation relative de la rhéobase est nettement plus grande que celle de la chronaxie, mais dans des proportions irrégulières.

D. — INFLUENCE DU TEMPS D'ACTION SUR LES RÉSULTATS DES ESSAIS

Pour connaître véritablement l'activité d'une substance médicamenteuse, il importe essentiellement d'étudier les variations de son action en fonction de la concentration utilisée. Mais dans cette détermination, il n'est pas possible de négliger *a priori* l'influence que peut exercer le temps d'action. Un bon nombre de techniques physiologiques sont donc basées sur la mesure du temps nécessaire pour produire une réaction physiologique donnée. C'est ainsi que J. RÉGNIER a commencé ses expériences, en cherchant à mesurer le temps nécessaire pour produire une baisse relative fixe de chronaxie de 50 %, en utilisant des solutions de cocaïne de concentrations variables. Il espérait que ce temps diminuerait régulièrement en même temps que la concentration se ferait plus grande. Cette méthode n'ayant pas semblé donner de bons résultats, cet auteur a cherché, comme nous l'avons vu, à déterminer directement l'action produite sur le nerf, c'est-à-dire la baisse de chronaxie, en fonction de la concentration, sans tenir compte du temps. Il a pu obtenir les courbes action-concentration, que nous avons examinées au cours des premiers chapitres. Pourtant d'autres auteurs, parmi lesquels LAUBENDER, ayant effectué sur le même sujet d'autres essais, dans lesquels ils ont tenu compte du facteur temps, nous avons, de notre côté, cherché s'il convenait vraiment de

négliger le facteur temps ou s'il était au contraire, indiqué d'en tenir compte.

Pour ceci, nous avons procédé à deux sortes de recherches :

1° En prenant une dose déterminée de cocaïne (par ex. 0 gr. 02 %) et en fixant d'avance une baisse de chronaxie de 30 %, nous avons cherché le temps nécessaire pour obtenir cette baisse. Il est bien évident que si la durée d'action exerce une influence régulière, nous devons trouver des temps sensiblement égaux.

2° Nous avons cherché, si, pour obtenir une même baisse de chronaxie (par ex. 25 %), le temps nécessaire est régulièrement plus petit quand on augmente la concentration en cocaïne.

1° *Pour une solution anesthésique de titre donné (0 gr. 02 %) le temps nécessaire pour obtenir une baisse donnée (voisine de 30 %), est-il sensiblement constant?*

Nous avons réuni dans le tableau suivant les expériences effectuées sur des grenouilles, prises à la même époque (Février-Mars, mâles et femelles).

TABLEAU XVI

TEMPS NÉCESSAIRES POUR OBTENIR UNE
BAISSE DE CHRONAXIE DE 30 %, ENVI-
RON, AVEC UNE SOLUTION DE CHLORHY-
DRATE DE COCAINE A 0 gr. 02 %.

FEMELLES (Février 1932)		MALES (Mars 1932)	
BAISSES DE CHRONAXIE %	TEMPS EN MINUTES	BAISSES DE CHRONAXIE %	TEMPS EN MINUTES
30	50 '	32	30 '
30	30 '	30	30 '
31	50 '	29	65 '
29	20 '	30	30 '
30	15 '	31	10 '
30	20 '	30	10 '
32	20 '	30	20 '
30	35 '	30	30 '
29	30 '	31	20 '
31	10 '	30	20 '

Pour juger la régularité des résultats, nous avons comme précédemment, établi les courbes suivantes, en portant en abscisses les temps et en ordonnées les nombres de fois dans lesquelles chacun de ces résultats a été obtenu (fig. 17 et 18).

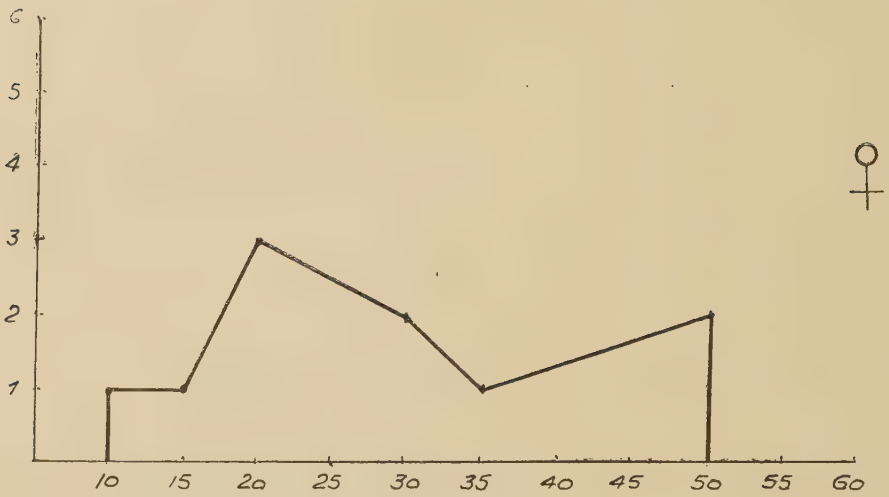
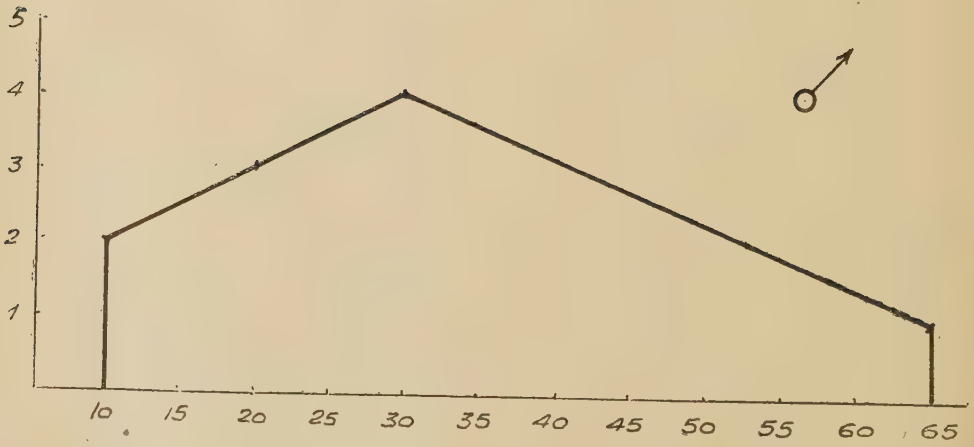


Fig. 17



en abscisses : les temps,
en ordonnées : le nombre de fois que ces temps ont été obtenus.

Fig. 18

De l'examen des tableaux et des courbes ci-dessus, nous pouvons conclure que les temps nécessaires pour obtenir une même baisse de chronaxie sont loin d'être réguliers. Cependant, il est nécessaire de se rappeler qu'en considérant, comme nous l'avons fait au chapitre II, les valeurs trouvées pour la baisse de la chronaxie en fonction d'une même dose, nous avons constaté qu'il existe, là aussi, d'assez grandes variations dans les résultats, et que nous ne sommes arrivés à ordonner régulièrement nos baisses de chronaxie en fonction des doses qu'en prenant de larges moyennes. Nous allons donc examiner maintenant les moyennes des temps trouvés.

2° Le temps nécessaire pour obtenir une baisse donnée de chronaxie (25 % environ) diminue-t-il régulièrement quand on augmente la concentration de la solution anesthésique ?

Nous donnons dans le tableau suivant les temps moyens nécessaires pour obtenir une baisse voisine de 25 % en utilisant des solutions à 0 gr. 05, 0 gr. 025, 0 gr. 0125. Tous ces essais ayant été faits à la même époque : Février-Mars 1932.

TABLEAU XVII

TEMPS NÉCESSAIRES POUR OBTENIR UNE
BAISSE DE CHRONAXIE DE 25 % ENVIRON
AVEC DES SOLUTIONS DE CHLORHY-
DRATE DE COCAINE DE TITRES DIFFÉ-
RENTS.

CONCENTRATION DES SOLUTIONS	FEMELLES (Février 1932)		MALES (Février 1932)	
	Moyennes des baisses de chronaxie	Moyennes des temps en minutes	Moyenne des baisses de chronaxie	Moyenne des temps en minutes
0 Gr. 05 %	24 %	35 '	25 %	30 '
0 Gr. 025 %	22 %	50 '	26 %	35 '
0 Gr. 0125 %	23 %	35 '	24 %	35 '

Nous voyons, ici, que les temps nécessaires pour obtenir une même baisse de chronaxie, ne diminuent pas régulièrement quand on augmente la concentration, même en prenant de larges moyennes. Nous sommes donc obligée de conclure que, conformément aux données de J. RÉGNIER, la mesure du temps est bien loin d'apporter une plus grande régularité que la mesure directe de la baisse maxima de chronaxie.

Dans une 3^e série de recherches, il nous a semblé intéressant de connaître, en nous appuyant sur l'ensemble de nos expériences, à quel moment se produisait non plus une baisse déterminée quelconque de chronaxie, mais la baisse maxima. Les résultats de ces essais sont donnés dans le tableau XVIII. De ces résultats, il ressort que nous ne pouvons décèler, là encore, aucune régularité dans les temps.

TABLEAU XVIII
TEMPS NÉCESSAIRE POUR OBTENIR
LA BAISSÉ MAXIMA DE CHRONAXIE

GRENOUILLES D'HIVER

Sexe	Baisse de Chronaxie %	Temps en minutes
—	—	—
0 gr. 05 % de Chlorhydrate de cocaïne		
Femelle..	64	45 '
—	47	15 '
—	47	50 '
—	67	40 '
—	51	35 '
—	55	30 '

Mâle.....	77	60 '
—	77	60 '
—	69	40 '
—	49	55 '
—	59	30 '
—	28	30 '
—	31	50 '
—	23	60 '
—	43	50 '
—	38	35 '
—	41	50 '
—	39	60 '
—	32	40 '
—	36	40 '
—	53	60 '

0 gr. 025 %		
Femelle..	31	60 '
—	57	55 '
—	51	45 '
—	38	60 '
—	34	20 '
—	15	55 '

Mâle.....	21	45 '
—	57	65 '
—	32	40 '
—	22	55 '
—	21	35 '
—	33	15 '
—	35	25 '
—	46	65 '
—	64	20 '
—	29	40 '
—	30	60 '

Sexe	Baisse de Chronaxie %	Temps en minutes
—	—	—
0 gr. 0125 % de Chlorhydrate de cocaïne		
Femelle..	56	30 '
—	30	35 '
—	20	35 '
—	26	65 '
—	17	30 '

Mâle.....	28	15 '
—	26	35 '
—	30	60 '
—	8	60 '
—	26	55 '
—	25	60 '
—	14	10 '
—	26	45 '
—	46	55 '
—	30	40 '
—	29	55 '
—	30	30 '

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

Sexe	Baisse de Chronaxie %	Temps en minutes
—	—	—

0 gr. 0125 %		
Femelle..	17	30 '
—	43	40 '
—	46	80 '
—	32	40 '
—	24	20 '
—	18	30 '
—	14	20 '

Mâle.....	73	70 '
—	33	30 '
—	19	30 '
—	49	50 '
—	27	40 '
—	20	20 '
—	47	40 '

Tableau des moyennes

GRENOUILLES DE PRINTEMPS

GRENOUILLES D'HIVER

Doses de Chlorhydrate de cocaïne	Femelles	Mâles	Doses de de Chlorhydrate de cocaïne	Femelles	Mâles
—	—	—	—	—	—
	Baisse Temps Chron. minu.	Baisse Temps Chron. minu.		Baisse Temps Chron. minu.	Baisse Temps Chron. minu.
0 Gr. 05 %	55	35'	44	47'	
0 Gr. 025 %	37	49'	35	42'	
0 Gr. 0125 %	29	39'	26	43'	0 Gr. 0125 % 27 37' 37 38'

Si nous résumons les constatations précédentes, nous pouvons donc dire :

1° que le temps nécessaire pour obtenir, avec une solution anesthésique donnée, une action physiologique donnée est loin d'être constant.

2° que, pour des solutions anesthésiques de concentrations variables, les temps nécessaires à la production d'une action physiologique donnée ne varient pas de façon inversement proportionnelle aux concentrations.

3° que, pour une solution anesthésique de concentration donnée, le temps nécessaire pour obtenir, le changement d'état caractéristique (baisse maxima de chronaxie) du nerf, n'est pas constant.

Dans les phénomènes étudiés, la mesure des temps ne nous semble donc pas apporter un facteur de sécurité. C'est pourquoi nous considérons que nous devons nous borner, comme l'a fait précédemment J. RÉGNIER, à établir la loi des actions en fonction des concentrations, sans tenir compte des temps, à condition toutefois que ces temps soient assez longs pour que puisse être atteint le changement d'état caractéristique (baisse de chronaxie maxima) du nerf.

Au surplus, il est facile de concevoir pourquoi se produit cette irrégularité du temps d'action. Si l'on considère que le nerf mixte, étudié ici, est formé d'un nombre de fibres, tant motrices que sensitives, extrêmement grand, fibres qui correspondent non seulement au muscle mis en expérience (gastrocnémien), mais encore à tous les autres muscles de la jambe, les fibres dont nous pouvons suivre la réponse à l'anesthésique, dans les conditions de notre expérience, ne représentent qu'un nombre relativement petit par rapport à la totalité de ces éléments. La situation plus ou moins périphériques des fibres que nous examinons, en dehors d'autres raisons (épaisseur plus ou moins grande des membranes d'enveloppe...) commande donc l'irrégularité du temps d'action que nous avons constaté.

CHAPITRE III

Étude de la variation de la chronaxie produite par l'action prolongée de faibles doses de chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux moteur

Nous avons vu ci-dessus qu'il se produit sous l'action du chlorhydrate de cocaïne une variation régulière de la chronaxie. Le paramètre diminue, se maintient pendant un certain temps à une sorte de plateau correspondant à une baisse maxima, et enfin, remonte. C'est, rappelons-le, en tenant compte de cette baisse maxima qu'ont été établies les valeurs anesthésiques totales des solutions que nous avons étudiées ¹. Cette évolution se produit dans la grande majorité des cas. Pourtant il nous est arrivé, en particulier dans le cas de doses très faibles, de ne pas constater une remontée nette de la chronaxie, nous assistions alors à un maintien de la chronaxie au plateau, et même parfois à une faible baisse ultérieure du paramètre. D'autre part, dans les expériences effectuées avec les doses les plus fortes de cocaïne, les phénomènes d'inexcitabilité se produisent d'une façon trop rapide pour que l'on puisse suivre l'évolution de la chronaxie. Mais ce ne sont là, en somme que des phénomènes exceptionnels dus à la faiblesse ou à la grandeur des concentrations de l'anesthésique.

Le phénomène que nous venons de décrire à nouveau et qui fut constaté pour la première fois, pour la cocaïne, par DERIAUD et LAUGIER (8), nous semble par-

(1) LAUBENDER, dans deux récents articles (Archv. f. exp. Path. und. Pharm. 1933) n'a pas tenu un compte suffisant de ces faits.

ticulièrément intéressant. Il se produit, en effet, répétons-le, au contact permanent de la solution anesthésique, cette solution étant renouvelée à intervalles réguliers. Il se produit sans lavage de la préparation, et sur un organe complètement isolé, de telle sorte qu'on ne peut pas envisager d'entraînement possible du toxique par la circulation.

Il existe d'autres exemples de rétablissement spontané du fonctionnement d'un organe, en présence même du toxique à l'essai. Il n'est pas dans notre intention de passer tous ces phénomènes en revue, bornons-nous à rappeler qu'on a signalé des rétablissements d'organismes entiers (poissons) plongés dans les solutions médicamenteuses et qu'il existe aussi certains cas bien connus (STRAUB) de rétablissement d'organes isolés (cœur) en présence de l'agent d'intoxication. Signalons d'autre part les expériences fort intéressantes de RENTZ (25) qui a vu dans des essais de perfusion des vaisseaux de la grenouille, la vasoconstriction produite par certains anesthésiques locaux se transformer en une véritable vasodilatation.

Nous insisterons plus spécialement sur des phénomènes du même genre signalés dans l'action de toxiques sur le muscle strié. L. LAPICQUE et ses collaborateurs ont signalé qu'il se produit, sous l'influence prolongée de la nicotine, de la vératrine, de la physostigmine, de la choline, de la muscarine, de la guanidine, des sels de potassium, une baisse initiale de chronaxie, puis avec une action de plus longue durée, une hausse ultérieure. Certains de ces faits semblent avoir été retrouvés aussi pour le nerf.

Revenons au fait que nous avons constaté, produit par une action prolongée du chlorhydrate de cocaïne sur le nerf.

Il est possible d'envisager un certain nombre d'explications de ce fait. Nous nous contenterons d'examiner la plus importante.

Nous rappelant l'idée, classiquement admise, qu'une phase d'hyperexcitabilité précède toujours la narcose, nous pouvons rapprocher la diminution de la chronaxie d'une augmentation d'excitabilité et rapprocher l'augmentation ultérieure de la chronaxie d'une diminution de l'excitabilité, laquelle correspondrait à la phase narcotique proprement dite. Cette idée, soutenue récemment, par SIVADJIAN (26), trouve un certain appui dans le fait que l'abaissement de la chronaxie a été rapproché par L. LAPICQUE d'une augmentation de perméabilité, et la hausse de chronaxie, inversement, d'une baisse de perméabilité. Or, nous savons qu'un certain nombre d'auteurs conçoivent l'action narcotique comme une diminution de perméabilité.

Nous ne pouvons pas entrer dans l'étude approfondie de ces phénomènes fort complexes, où des opinions absolument contradictoires ont été soutenues, ce qu'a fait valoir encore tout dernièrement, en réponse à SIVADJIAN, W. KOPACZEWSKI. Nous pouvons faire remarquer cependant, d'abord que pour les doses faibles de cocaïne et même, quoique bien plus rarement, pour certaines doses moyennes, nous ne constatons pas de remontée ultérieure de la chronaxie. Il faudrait donc, dans ce cas, que la cocaïne n'eut véritablement donné lieu qu'à une action excitante. Bien que cette idée ne soit pas, *a priori*, impossible à soutenir, elle reste malgré tout un peu surprenante.

Par ailleurs, si nous reprenons l'idée classiquement admise d'une hyperexcitabilité pendant la narcose, nous savons que, pour les anesthésiques locaux tout au moins, cette hyperexcitabilité est considérée comme essentiellement fugace ¹. Or, nous constatons ici que cette hyperexcitabilité se prolonge en

(1) ZUNZ, tome 1, page 113. *Action sur les nerfs périphériques* : « après un stade *très fugace* d'excitation, la cocaïne paralyse les fibres nerveuses et leurs terminaisons ».

moyenne une demi-heure, ce qui ne cadre pas avec l'idée antérieurement émise.

De plus, nous devons remarquer que la hausse ultérieure de chronaxie qui, d'après l'idée examinée, correspondrait à la narcose, ne dépasse jamais, et même, la plupart du temps, n'atteint pas, la valeur primitive de la chronaxie.

Il nous semble donc difficile de considérer la phase de baisse de chronaxie, comme une simple phase d'hyperexcitabilité prénarcotique.

En fait, une des principales difficultés d'interprétation de ce phénomène provient du fait qu'il n'est pas permis d'assimiler excitabilité et chronaxie. L. LAPICQUE a insisté, à diverses reprises sur le danger qu'il y a à confondre baisse de chronaxie et augmentation d'excitabilité, hausse de chronaxie et baisse d'excitabilité. Or, c'est là une confusion, à certains points de vue fort regrettable, que font couramment les auteurs étrangers, et même, ce qui est plus étonnant, certains auteurs français.

En somme, à ce point de vue particulier, nous pouvons envisager les faits de deux façons :

1° Considérer comme L. LAPICQUE et son école que la notion d'excitabilité telle qu'elle était conçue autrefois, doit disparaître devant la notion nouvelle de chronaxie : paramètre indépendant des conditions expérimentales, nécessaire et suffisant pour définir l'état, à un moment donné, d'un tissu excitable.

2° Nous rattacher, comme pensent encore devoir le faire certains auteurs, à l'ancienne notion d'excitabilité que rendait sensible, autrefois, l'éloignement ou le rapprochement des bobines du chariot d'induction. Dans ce cas, si nous voulons tenir compte des données précises apportées par L. LAPICQUE, il semble bien qu'il faille faire intervenir, dans l'expression de l'exci-

tabilité, non plus seulement la chronaxie, mais aussi d'autres variables, et en premier lieu, parmi elles la rhéobase. Il n'apparaîtrait plus alors, avec autant de netteté que précédemment, que la première phase corresponde à une *augmentation* de l'excitabilité. Au contraire, si nous nous appuyions sur certaines équations proposées, nous pourrions constater que cette 1^{re} phase correspondrait plutôt à une *diminution* d'excitabilité ; constatation qui s'expliquerait facilement par le simple fait que la rhéobase, dont on tiendrait compte ici, varie en sens inverse de la chronaxie, et que ses variations sont beaucoup plus amples.

Quoi qu'il en soit, nous avons réalisé quelques expériences dans le but d'apporter quelque fait nouveau susceptible de contribuer à l'éclaircissement de ce phénomène.

1° Nous avons cherché si dans l'action exercée sur le nerf par des excitants divers, autres que l'excitation électrique (froid, chaleur, agents chimiques, coupure, pincement), nous n'observons pas de changement à partir du moment où la chronaxie se stabilise, puis remonte.

2° Nous avons cherché, en nous appuyant sur la définition de la narcose et en insistant particulièrement sur le fait que ce phénomène doit être réversible, s'il n'y avait aucune différence dans la réversibilité de l'action toxique aux temps suivants : baisse de chronaxie, plateau, hausse de chronaxie, inexcitabilité.

3° Puisque nous savons, à la suite des travaux de L. LAPICQUE, que l'action de la cocaïne se traduit par des modifications visibles de la substance nerveuse, nous avons cherché s'il ne se produisait pas, à la fin de la 1^{re} phase ou au début de la 2^e, quelque changement dans le sens de la modification morphologique du nerf.

**A. — UTILISATION D'AGENTS EXCITANTS
AUTRES QUE LE STIMULUS ÉLECTRIQUE**

(Coupure — Pincement — Agents chimiques — Froid et chaleur)

Nous savons que la mesure du changement de l'excitabilité, produit par les anesthésiques locaux, effectuée à l'aide du chariot d'induction, n'a pas permis de mettre en évidence le changement de phase que nous étudions. Nous pouvons cependant produire l'excitation du nerf à l'aide d'autres stimuli. Nous avons donc voulu voir si ces nouveaux modes d'excitation nous permettaient de saisir la modification de phase qui est si visible quand on mesure la chronaxie.

D'une façon générale, nous avons procédé de la façon suivante : nous avons fait agir, le plus souvent, une solution de chlorhydrate de cocaïne de concentration moyenne (0,0125 %), concentration pour laquelle, nous le savons, le changement de phase se produit régulièrement. Nous avons alors essayé l'action de l'agent excitant soit sur la partie du nerf anesthésié, soit en amont de cette partie, et ceci à des temps correspondants, autant que possible, d'abord à la période de baisse de la chronaxie, puis à celle de plateau, et enfin à celle de hausse de la chronaxie. Pour ceci, nous avons effectué nos essais d'abord 20 minutes après action de l'anesthésique, puis de nouveau après un intervalle de 20 minutes et enfin de nouveau après un intervalle de 30 minutes. Nous avons considéré la réaction comme *positive* lorsque nous obtenions un mouvement net du muscle.

a) EXCITATION PAR PINCEMENT DU NERF TRAITÉ PAR LE CHLORHYDRATE DE COCAÏNE A 0,0125 %. — 5 essais ont été effectués par pincement de la portion du nerf anesthésiée, 5 autres par pincement en amont de cette partie. Dans tous ces essais, nous avons obtenu une réponse aux trois temps considérés.

b) EXCITATION PAR COUPURE (*chlorhydrate de cocaïne* à 0,0125 %). — 5 essais ont été effectués par

coupure de la portion du nerf anesthésiée, et 5 autres par coupure en amont de cette partie. Dans tous ces essais, nous avons obtenu une réponse aux trois temps considérés.

Nous avons alors augmenté la dose de cocaïne à l'essai et essayé successivement 0,025 %, 0,05 %, 0,10 % ; 3 essais ont été faits pour chaque dose, à l'endroit anesthésié. Malgré l'action anesthésique très forte de cette dernière solution, nous avons toujours obtenu une réponse aux trois temps considérés.

c) EXCITATION PAR LA CHALEUR (*chlorhydrate de cocaïne* à 0,0125 %). — Dans une première série d'essais, nous avons utilisé comme agent excitant une baguette de verre garnie d'une floche de coton imbibée d'eau bouillante. Nous avons obtenu ainsi une réponse avant application de l'anesthésique, mais aucune réponse après.

Nous avons alors utilisé, dans une deuxième série d'essais, comme agent excitant le thermocautère, en notant le numéro de la touche utilisée. Cette fois, nous avons obtenu une réponse tant sur la partie anesthésiée que sur la portion située en amont de celle-ci, aux trois temps considérés. Il nous a pourtant été nécessaire, dans deux expériences, portant sur la partie anesthésiée, d'augmenter légèrement la chaleur du thermocautère aux deux derniers temps.

d) EXCITATION PAR LE FROID (*chlorhydrate de cocaïne* à 0,0125 %). — Nous avons, pour ces expériences, préparé un mélange réfrigérant de glace et de NaCl, et porté un fragment de ce mélange au contact du nerf. Ici, sur les 10 essais réalisés, 6 nous ont montré une différence de réaction, dans le sens de l'affaiblissement, entre le premier temps et le second, ou bien entre le second et le troisième. La réponse du muscle se faisait donc moins nette ou même disparaissait à mesure que progressait l'action anesthésique.

e) ESSAIS D'EXCITATION PAR L'ACIDE ACÉTIQUE ET L'ACIDE TRICHLORACÉTIQUE. — Les essais n'ont pas été poursuivis, ces deux acides ne donnant pas de réponse franche sur le nerf non anesthésié conservé en liquide de RINGER.

f) EXCITATION PAR L'ACIDE CHLORHYDRIQUE. — Pour obtenir sur le nerf normal une réponse avec cet excitant, il ne faut pas utiliser une dilution plus poussée que ClH 1/5.

Avec ClH 1/5 et une concentration de chlorhydrate de cocaïne de 0,0125 %, nous n'avons obtenu aucune réponse aux trois temps considérés.

Avec ClH pur et une concentration de 0,006 % en chlorhydrate de cocaïne, il en a été de même, à l'exception d'un essai où une très légère réponse a été obtenue au stade de la baisse de chronaxie.

Avec ClH pur et une concentration de 0,003 %, nous avons obtenu, fait assez curieux, dans trois expériences, une très légère réponse au moment du plateau seulement.

On trouvera dans le tableau XIX, ci-dessous, le résumé schématique des résultats obtenus dans les essais précédents.

TABLEAU XIX

ESSAIS PAR DES EXCITANTS DIVERS

Excitants	Concentration en Chlorhydrate de cocaïne %	avant anesth.	Anesthésie		
			1 ^{re} phase	2 ^e phase	3 ^e phase
Coupure	0,0125	+	+	+	+
	0,025	+	+	+	+
	0,050	+	+	+	+
	0,100	+	+	+	+
Pincement	0,0125	+	+	+	+
Chaleur	0,0125	+	+	+	+
(thermocautère)					
Froid	0,0125	+	+	+	0
(mél. réfrigérant)					
HCL pur	0,003	+	0	+	0
	0,006	+	0	0	0
HCL 1/5	0,0125	+	0	0	0
HCL 1/10	0,0125	0			

Dans ces divers essais, effectués avec des agents d'excitation difficilement graduables, il ne nous est guère possible de suivre, comme on le fait avec le chariot de DU BOIS-REYMOND, la progression de l'action anesthésique. Pourtant, si les excitations par pincement, coupure, chaleur, ne nous ont apporté aucun renseignement, puisque les excitations ainsi produites ne sont pas arrêtées par l'anesthésique, dans les conditions de nos essais, le froid nous permet déjà de suivre mieux la progression. Enfin nous devons insister plus spécialement sur les résultats des essais effectués avec ClH.

Nous constatons ainsi qu'une expérience par ClH 1/5 ou par ClH, qui était efficace sur le nerf non anesthésié, ne l'est plus après action du chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 %, 0,006 %, 0,003 % et ceci dès la première phase, phase correspondant à la baisse de la chronaxie. Dans un seul cas, (0,006 %) une légère réponse du muscle, mais très atténuée, a été obtenue. Ces faits ne parlent pas en faveur de la thèse qui soutient que la première phase, correspondant à la baisse de chronaxie, est une phase d'hyperexcitabilité, la narcose ne s'installant qu'au deuxième temps (plateau) pour progresser au cours du troisième (hausse de chronaxie).

**B. — ESSAIS EFFECTUÉS POUR CONSTATER
LA REVERSIBILITÉ AUX TROIS PHASES**

(Baisse de chronaxie, baisse maxima plateau,
hausse de chronaxie)

LAVAGE AU LIQUIDE DE RINGER

Toujours dans le même but, pour savoir si la première phase (baisse de chronaxie) correspond à une hyperexcitabilité, et seule la 3^e phase au véritable stade de la narcose, nous avons cherché si la réversibilité de

l'action médicamenteuse pouvait être obtenue à chacune des trois phases envisagées (Baisse de chronaxie-plateau-hausse de chronaxie) et, dans ce cas, si elle se produisait de la même façon à ces diverses phases.

Nous avons ainsi réalisé un certain nombre d'essais, en utilisant du chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 0125 %, essais dont nous donnons ci-dessous les résultats.

Dans le tableau XX, pour chacune des trois phases, sont données les chronaxies de départ, les chronaxies au moment du lavage, et les chronaxies après un lavage prolongé. Nous constatons que la réversibilité se produit pour la chronaxie à chacune des trois phases et nous voyons qu'à l'exception de très rares cas, la valeur obtenue après lavage est inférieure à la valeur de départ, comme il fallait d'ailleurs s'y attendre.

TABLEAU XX

CHLORHYDRATE DE COCAINE 0 GR. 0125 %

1. LAVAGE PENDANT LA PHASE DE BAISSSE DE CHRONAXIE

Date de l'expérience	Sexe	Chronaxie de départ mil. de sec.	Chronaxie au moment du lavage	Durée du lavage	Chronaxie au bout de ce temps de lavage
		σ	σ		σ
11 Avril	Mâle	0,31	0,25	50 minutes	0,31
11 Avril	Femelle	0,28	0,22	50 —	0,22
15 —	—	0,25	0,17	60 —	0,21
18 —	—	0,32	0,24	60 —	0,25
19 —	—	0,28	0,24	50 —	0,23
27 —	Mâle	0,23	0,17	40 —	0,25
27 —	Femelle	0,26	0,20	40 —	0,25
30 —	—	0,27	0,19	60 —	0,21
2 Mai	—	0,26	0,21	60 —	0,18
2 —	—	0,21	0,15	40 —	0,16
5 Avril	—	0,25	0,15	50 —	0,16
5 —	Mâle	0,29	0,21	40 —	0,28

2° LAVAGE AU MOMENT DE LA BAISSÉ MAXIMA (Plateau)

Date de l'expérience	Sexe	Chronaxie de départ mil. de sec.	Chronaxie au moment du lavage	Durée du lavage	Chronaxie au bout de ce temps de lavage
7 Mai	Mâle	0,29	0,21	80 minutes	0,27
8 —	Femelle	0,26	0,24	70 —	0,27
11 —	Mâle	0,29	0,19	50 —	0,31
13 —	—	0,32	0,27	40 —	0,32
25 —	—	0,27	0,14	70 —	0,26
26 —	Femelle	0,31	0,18	80 —	0,25
27 —	—	0,31	0,18	60 —	0,25
30 —	—	0,37	0,26	40 —	0,35
30 —	—	0,20	0,14	40 —	0,22
31 —	—	0,35	0,28	50 —	0,34
1 ^{er} Juin	—	0,35	0,28	50 —	0,35
2 —	—	0,31	0,27	40 —	0,32
2 —	Mâle	0,40	0,36	30 —	0,40
3 —	—	0,39	0,21	50 —	0,37
3 —	—	0,37	0,24	60 —	0,37

3° LAVAGE PENDANT LA PHASE DE REMONTÉE
DE LA CHRONAXIE

7 Juin	Mâle	0,39	0,37	60 minutes	0,29
10 —	Femelle	0,39	0,30	50 —	0,35
11 —	Mâle	0,39	0,27	60 —	0,35
13 —	—	0,31	0,32	50 —	0,34
13 —	—	0,27	0,25	60 —	0,27
14 —	—	0,22	0,21	60 —	0,21
15 —	—	0,38	0,36	60 —	0,34
24 —	—	0,38	0,33	60 —	0,18
24 —	—	0,28	0,28	60 —	0,30
25 —	Femelle	0,35	0,27	50 —	0,38
27 —	—	0,31	0,21	60 —	0,28
27 —	—	0,28	0,25	60 —	0,27
28 —	—	0,21	0,18	60 —	0,25
28 —	Mâle	0,34	0,32	70 —	0,32
29 —	—	0,34	0,32	70 —	0,28
30 —	—	0,27	0,22	60 —	0,28

Cependant, cette présentation globale peut ne pas donner une idée absolument exacte de l'évolution du phénomène. Il nous a donc semblé utile de suivre de plus près l'évolution de chaque expérience.

Il nous est impossible de donner ici le détail de toutes nos expériences et de présenter toutes les courbes établies au cours de ces essais. Nous donnons seulement, à titre d'exemple, le détail de quatre expériences, et les courbes qui leur correspondent.

Expérience de lavage au moment de la baisse maxima
30 MAI 1933.

RANA ESCULENTA. — Femelle pleine, bon état,
poids : 18 gr., nerf droit, température : 18°.

Nerf humecté de solution de Ringer

	Rhéobase	Chronaxie
2 h. 10	0 50	0 36
2 h. 20	0 64	0 38
2 h. 30	0 70	0 37
2 h. 40	0 76	0 37

A partir de 2 h. 40, chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 %

2 h. 50	1 14	0 30
3 h.	1 54	0 27
3 h. 10	1 94	0 26

*A partir de 3 h. 10, chlorhydrate de cocaïne
remplacé par solution de Ringer*

3 h. 20	1 44	0 25
3 h. 30	1 38	0 26
3 h. 40	1 28	0 29
3 h. 50	1 06	0 35
4 h.	1 08	0 34

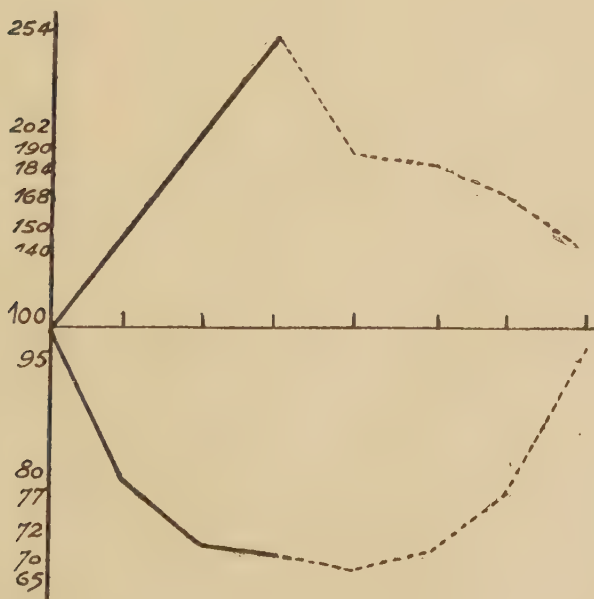


Fig. 19

Expérience de lavage au moment de la baisse maxima

31 MAI 1933.

RANA ESCULENTA. — Femelle pleine, bon état,
poids : 18 gr., nerf droit, température : 20°.

Nerf humecté de solution de Ringer

	Rhéobase	Chronaxie
3 h. 55	0 ^v 54	0 39
4 h. 05	0 76	0 37
4 h. 15	0 88	0 35
4 h. 25	0 80	0 35

A partir de 4 h. 25, chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 %

4 h. 35	1 ^v 06	0 30
4 h. 45	1 20	0 17
4 h. 55	1 72	0 18

*A partir de 4 h. 55, chlorhydrate de cocaïne
remplacé par solution de Ringer*

5 h. 05	1 ^v 68	0 28
5 h. 15	1 50	0 29
5 h. 25	1 32	0 30
5 h. 35	1 26	0 33
5 h. 45	1 08	0 34

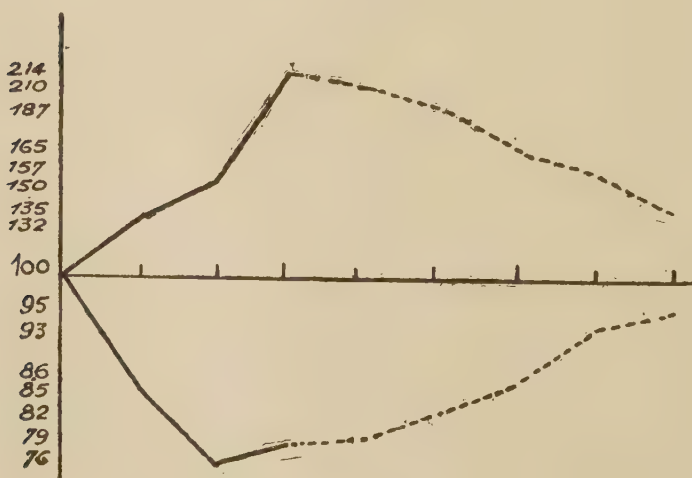


Fig. 20

*Expérience de lavage
au moment de la remontée de la chronaxie*

27 JUIN 1933.

RANA ESCULENTA. — Femelle bon état,
poids : 15 gr., nerf gauche, température : 21°.

	Rhéobase	Chronaxie
10 h.	0.66	0.36
10 h. 10	0.80	0.32
10 h. 20	0.88	0.32
10 h. 30	0.88	0.31

A partir de 10 h. 30, chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 %

10 h. 40	1.64	0.18
10 h. 50	1.90	0.17
11 h.	1.56	0.21

*A partir de 11 heures, chlorhydrate de cocaïne
remplacé par solution de Ringer*

11 h. 10	1.64	0.19
11 h. 20	1.80	0.17
11 h. 30	1.84	0.16
11 h. 40	1.74	0.20
11 h. 50	1.60	0.24
12 h.	1.36	0.28

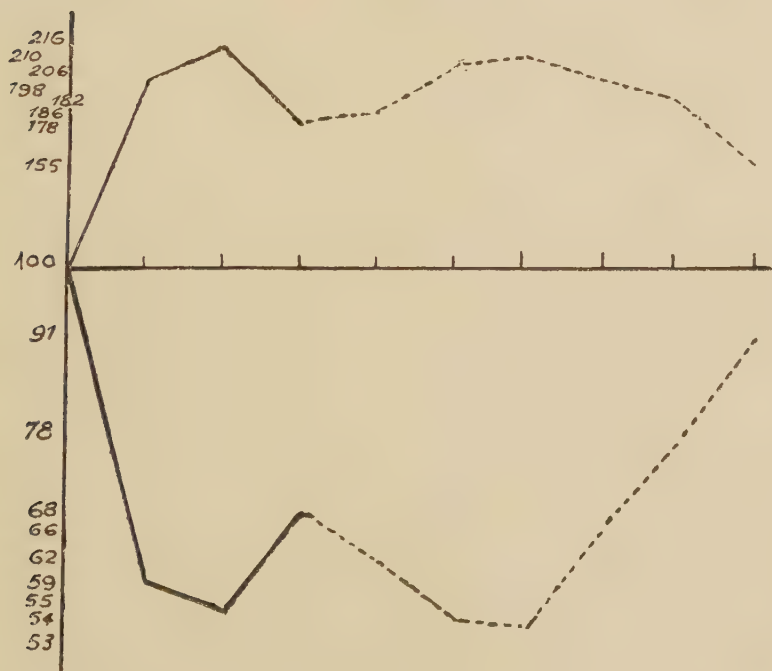


Fig. 21

*Expérience de lavage
au moment de la remontée de la chronaxie*

27 JUIN 1933.

RANA ESCULENTA. — Femelle pleine, bon état,
poids : 18 gr., nerf gauche, température : 21°.

Nerf humecté de solution de Ringer

	Rhéobase	Chronaxie
4 h. 30	1 ^v 20	0 ^σ 21
4 h. 40	1 36	0 29
4 h. 50	1 76	0 28

A partir de 4 h. 50, chlorhydrate de cocaïne à 0,0125 %

5 h.	3 ^v 52	0 ^σ 15
5 h. 10	2 24	0 25

*A partir de 5 h. 10, chlorhydrate de cocaïne
remplacé par solution de Ringer*

5 h. 20	2 ^v 40	0 ^σ 22
5 h. 30	2 88	0 19
5 h. 40	2 56	0 17
5 h. 50	2 72	0 19
6 h.	2 24	0 24
6 h. 10	96 I	0 27

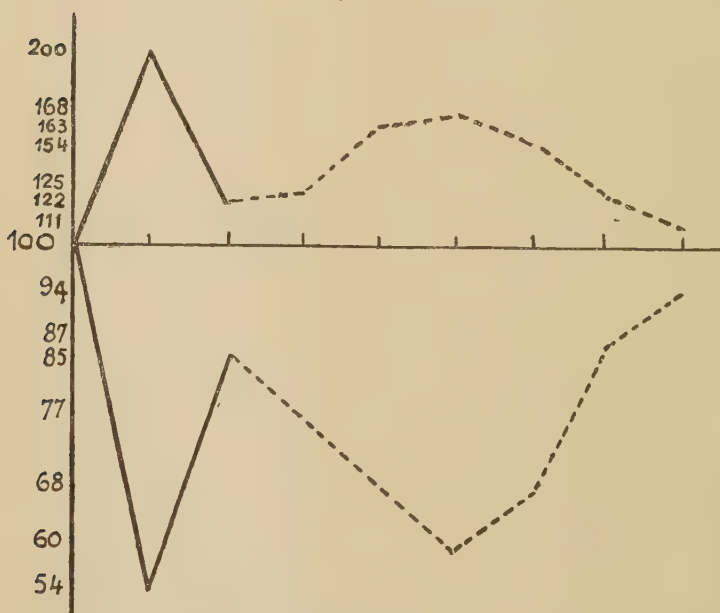


Fig. 22

Nous constatons, dans ces expériences choisies comme type, que pour les deux premières (lavage au moment du plateau) l'action de lavage se traduit par une remontée régulière de la chronaxie et une descente régulière de la rhéobase (fig. 19 et 20). Nous observons par contre, pour les 3^e et 4^e expériences (lavage au moment de la remontée de chronaxie), avant la remontée définitive de chronaxie et la baisse de rhéobase un temps supplémentaire qui se traduit par une baisse nette de la chronaxie et par une hausse nette de la rhéobase (fig. 21 et 22). Ceci se marque de façon fort visible dans nos courbes par une sorte de cran très marqué notamment dans la courbe 22.

Ce phénomène est, à notre avis, extrêmement intéressant, et, bien que, pour les lavages à chacune des 3 phases, nous ayons assisté à un retour final du paramètre à sa valeur initiale, nous sommes obligés de constater que pour le lavage à la 3^e phase ce retour ne se fait pas de façon aussi régulièrement simple que pour les deux premières. Nous devons donc considérer la 3^e phase comme étant de nature différente de la première.

Il nous est même possible de rapprocher le phénomène ainsi constaté de certains faits signalés déjà, par d'autres auteurs, sur des organes isolés. Nous avons vu en effet, ci-dessus, que certains organes (le cœur en particulier), soumis à une action prolongée d'un médicament, et présentant au début de cette action un trouble net de leur activité, présentent, quand on prolonge l'action du toxique, un rétablissement de leur activité. Si, à cette phase de rétablissement, on procède à un lavage de l'organe avec une solution physiologique équilibrée, on constate à nouveau l'apparition des symptômes d'intoxication. Nous sommes donc enclins à concevoir la baisse de chronaxie qui succède immédiatement au lavage comme un de ces phénomènes « de sortie ». Il serait alors logique de concevoir, comme

l'ont fait les auteurs qui se sont occupés de ces phénomènes de phases (STRAUB entre autres), la première phase comme une phase de fixation à la surface de la cellule et la troisième comme une phase d'action, plus profonde, s'exerçant à l'intérieur même des cellules, le phénomène devenant ainsi, par action directe sur le protoplasme cellulaire, plus voisin de la toxicité que de l'anesthésie proprement dite.

Cependant, répétons-le nous retrouvons finalement ce retour à la chronaxie normale et à la rhéobase normale (bien que moins régulièrement) aux trois temps envisagés. Nous avons donc été amené à chercher si, au stade ultérieur de l'anesthésie, c'est-à-dire à la phase d'inexcitabilité, obtenue dans les conditions de nos essais il ne nous était pas possible d'obtenir encore un retour à la chronaxie normale, après un certain temps de lavage. Pour ceci, nous avons opéré exactement comme dans les expériences précédentes, mais nous avons fait agir des doses de chlorhydrate de cocaïne plus élevées et nous avons commencé notre lavage au moment où nous constations l'inexcitabilité. Celle-ci nous était donnée pour un voltage total soit de 8, soit de 12 Volts. Les résultats sont donnés dans le tableau XXI.

TABLEAU XXI

DATE	SEXE ET POIDS	Titre de la solution de corte de cocaïne •/•	CHRONAXIE DE DÉPART σ	INEXCITABILITÉ	DURÉE DE LAVAGE	RETOUR A L'EXCITABILITÉ	CHRONAXIE APRÈS LAVAGE	VOLTAGE TOTAL
22 Juin	Femelle 16 Gr.	0 — 05	0,21	en 70 Minutes	50 Minutes	Après 10 Minutes	0,20	8 Volts
22 Juin	— 30 —	0 — 075	0,35	— 100 —	1 Heure	Inexc. maintenue	—	8 —
23 Juin	Mâle... 28 —	0 — 075	0,26	— 50 —	70 Minutes	Après 20 Minutes	0,18	8 —
25 Juin	— ... 29 —	0 — 075	0,24	— 2 Heures	1 Heure	Après 20 Minutes	0,18	8 —
26 Juin	Femelle 26 —	0 — 10	0,32	— 40 Minutes	2 — $\frac{1}{2}$	Inexc. maintenue	—	8 —
27 Juin	Mâle... 21 —	0 — 10	0,20	— 30 —	2 — $\frac{1}{2}$	—	—	12 —
28 Juin	Femelle 18 —	0 — 10	0,27	— 30 —	3 — $\frac{1}{2}$	—	—	12 —
29 Juin	Mâle... 23 —	0 — 10	0,22	— 30 —	2 — $\frac{1}{2}$	—	—	12 —
30 Juin	— ... 22 —	0 — 10	0,28	— 30 —	2 —	—	—	12 —

Nous constatons, dans le tableau ci-dessus, les faits suivants : 1° l'inexcitabilité obtenue avec une concentration de chlorhydrate de cocaïne de 0,05 % est très facilement réversible ; 2° sur trois expériences effectuées avec une concentration de 0,075 %, deux montrent, après 20 minutes de lavage un retour à l'excitabilité ; 3° les cinq essais, effectués avec une concentration de 0,10 %, n'ont pas présenté, malgré les lavages poursuivis pendant 2 h. 1/2 et 3 h. 1/2, de retour à l'excitabilité.

Nous pouvons donc conclure de ces essais qu'il existe des degrés dans l'état que nous appelons ici inexcitabilité, et que l'intoxication du nerf au début de cette inexcitabilité peut être facilement combattue. Nous sommes donc autorisés à admettre qu'il n'y a pas de distinction nette entre la troisième phase (remontée de chronaxie) et la phase d'inexcitabilité qui lui succède. Ceci coïncide parfaitement avec l'idée soutenue plus haut, que la phase de remontée de chronaxie n'est déjà plus une phase narcotique pure, mais qu'il s'y produit déjà des phénomènes essentiellement toxiques.

C. — EXAMEN DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DU NERF PRODUITES SOUS L'ACTION DU CHLORHYDRATE DE COCAÏNE

Nous savons, particulièrement depuis les travaux de R. LEGENDRE et L. et M. LAPICQUE (18), en 1914, que les fibres nerveuses placées au contact de substances anesthésiques tels que le chlorhydrate de cocaïne, à 0,1-0,2-0,3 %, présentent des modifications morphologiques importantes : « La myéline se gonfle un peu en devenant plus réfringente. La démarcation de ses deux bords s'accroît. Elle paraît brillante et saillante comme une baguette de verre. Ensuite, elle se gonfle davantage et devenue moins réfringente, elle empiète

notablement sur la largeur primitive du cylindraxe. La démarcation devient sinueuse, puis elle forme des bosselures qui pointent tout à coup, ici ou là, s'accroissent à vue d'œil au travers du cylindraxe, puis s'immobilisent. Les excroissances sont surtout marquées aux environs des étranglements de RANVIER, où elles forment de façon précise, des digitations remarquables. En faisant circuler de l'eau physiologique pure autour de la préparation, on voit ces modifications rétrocéder peu à peu. Si l'on fait agir une solution deux fois plus concentrée, le gonflement de la myéline s'exagère, sa réfringence diminue encore, les bosselures s'accroissent jusqu'à traverser complètement et couper le cylindraxe ».

Nous avons repris des essais semblables à ceux de ces auteurs en appliquant la technique exposée dans la communication de R. LEGENDRE. Nous avons utilisé des solutions de chlorhydrate de cocaïne de même titre que celles que nous avons utilisées pour déterminer la chronaxie (0 gr. 006-0 gr. 0125-0 gr. 025-0 gr. 05-0 gr. 10 %). Nous avons suivi de cinq en cinq minutes les variations de la fibre nerveuse.

Il serait fastidieux de donner le détail des essais ainsi faits. Disons de suite que nous avons retrouvé les phénomènes cités par L. LAPICQUE, même avec la concentration la plus faible de chlorhydrate de cocaïne, 0 gr. 006 %. Nous constatons, pour cette concentration, dès les premières minutes, un gonflement léger de la myéline, ce gonflement s'accroît jusqu'à la 30^e à 40^e minute, puis se maintient pendant toute la durée de l'expérience (1 heure 1/2 en moyenne). Les protubérances sont relativement petites et ne traversent pas le cylindraxe. Pour les autres doses, ces phénomènes se produisent plus vite et sont de plus en plus marqués selon la dose.

En somme, pour ce qui nous intéresse, nous devons noter plus particulièrement les points suivants.

Le gonflement de la myéline, même avec les plus faibles doses, débute dans les premières minutes, s'accroît pendant un certain temps (20 à 40 minutes selon la dose), puis se maintient. En aucun cas, nous n'avons constaté de régression spontanée du gonflement de la myéline. En d'autres termes, nous n'avons constaté aucun phénomène morphologique permettant de séparer la première phase des deuxième et troisième.

Les phénomènes signalés par L. LAPICQUE comme correspondant à la narcose, en particulier le gonflement de la myéline, se produisent dès les premières minutes, ce qui ne cadre pas avec l'hypothèse d'une hyperexcitabilité correspondant à la première phase. Enfin, la troisième phase (remontée de la chronaxie) ne se distingue pas de la première par une régression de ce gonflement. Il est fort probable que, s'il se produit des changements morphologiques entre la première et la troisième phase, changements probables si nous passons ainsi de la phase narcotique pure à la phase d'intoxication, ces changements n'intéressent plus seulement la myéline, mais le cylindraxe lui-même. Il faudrait donc, pour *tenter* de les apercevoir, utiliser l'ultra-microscopie.

De l'ensemble de ces expériences, nous pouvons tirer les constatations suivantes.

1° Si nous utilisons des stimuli autres que la décharge des condensateurs, nous ne trouvons pas, pour la première phase du phénomène étudié (celle qui correspond à la baisse de chronaxie) de plus grande facilité d'excitation.

2° Si nous suivons au microscope l'état morphologique du nerf, après applications de doses très faibles de cocaïne, nous constatons, dès les premières minutes, le gonflement de la myéline, et nous ne voyons aucune régression du gonflement de la myéline à la phase correspondante à la remontée de la chronaxie.

3° Si nous procédons à des lavages du nerf intoxiqué, nous constatons, pour les deux premières phases, correspondant à la baisse de chronaxie et à l'arrêt de cette baisse, un retour rapide et régulier vers la chronaxie de départ. Mais, point que nous considérons comme important, les lavages effectués au moment de la remontée de chronaxie donnent lieu d'abord à une nouvelle baisse de chronaxie, et seulement après, à un retour de la chronaxie de départ. Nous croyons pouvoir rapprocher cette constatation des « actions de sortie » rapportées par certains auteurs.

Sans entrer dans la discussion portant sur le parallélisme entre la variation de la chronaxie et celle de la perméabilité, sans entrer non plus dans la discussion des relations qui existent entre les phénomènes de narcose et ceux de perméabilité, nous pensons qu'il nous est permis d'écarter l'hypothèse qui fait de la première phase du phénomène une phase d'hyperexcitabilité, et seulement de la troisième phase la phase la phase narcotique réelle.

Nous sommes disposés plutôt à penser que le phénomène de narcose se poursuit au cours de ces trois phases, puisque *l'état du nerf est réversible à ces trois phases*. Cependant, cet état narcotique évolue : le narcotique vraisemblablement fixé, pendant la première phase, sur le pourtour de la cellule, pénètre plus profondément à partir de la seconde phase, et atteint, à la troisième phase, l'intérieur de la cellule. A ce moment, tandis que se continue l'état de narcose, commence un nouvel état caractérisé par une intoxication plus profonde, amenant finalement l'inexcitabilité. Cette conception correspond du reste à celle qui a été émise par J. RÉGNIER en 1929, dans l'étude du même phénomène.

CONCLUSIONS

Nous avons repris l'étude des phénomènes envisagés, à la suite de L. LAPICQUE et de ses collaborateurs, par H. CARDOT et J. RÉGNIER, et produits par application du chlorhydrate de cocaïne sur la fibre nerveuse. Nous avons étudié plus particulièrement, à la suite de ce dernier auteur, les conditions nécessaires pour rendre ces phénomènes applicables à la mesure de l'activité des anesthésiques locaux.

Rappelons que, sous l'influence prolongée de doses moyennes des anesthésiques locaux, la chronaxie nerveuse diminue dans une première phase, passe par un minimum, puis subit une remontée. J. RÉGNIER a proposé de mesurer l'activité des anesthésiques locaux en se basant sur le pourcentage de baisse maxima de la chronaxie. En effet, ce pourcentage de baisse est régulièrement proportionnel à la concentration d'une solution de chlorhydrate de cocaïne.

Nous avons repris ces expériences en apportant de nouvelles précisions tant sur l'excitabilité nerveuse normale des animaux mis en expérience (*Rana esculenta*) que sur les variations des paramètres de l'excitabilité produites sous l'influence de doses diverses de chlorhydrate de cocaïne. Nous avons enfin tenté d'apporter une contribution à la compréhension du phénomène physiologique qui sert de base à nos recherches.

Nous avons pu, à la suite de nombreux essais effectués en séries, préciser les points suivants :

1° Comme il a déjà été établi, la chronaxie du nerf moteur sciatique (gastrocnémien), diminue en même temps que la température s'élève, et augmente en même temps que le poids augmente.

2° Les femelles et les mâles présentent des chronaxies sensiblement identiques.

3° Nous n'avons pas constaté l'existence régulière d'une chronaxie plus faible pour les grenouilles de printemps, dans les conditions de nos essais. Nous n'avons donc pas pu confirmer l'opinion, soutenue par certains auteurs, d'une excitabilité augmentée au moment du frai.

4° L'appareillage utilisé semble présenter une assez grande importance. Ainsi, si nous tenons compte du poids des animaux et de la température de l'essai, nous constatons que les valeurs des chronaxies, trouvées par J. RÉGNIER en 1926, présentent une plus valeur très régulière de $0^{\circ} 07$ sur celles que nous avons trouvé nous-même, en 1932, en utilisant la même technique, fait qui ne peut être attribué qu'à des différences dans l'appareillage utilisé.

1° Le nerf sciatique moteur des grenouilles de printemps subit, avec la même dose de cocaïne, une plus grande diminution de chronaxie, que celui des grenouilles d'hiver. Les grenouilles de printemps présentent une sensibilité à l'anesthésique local sensiblement quatre fois plus grande que les grenouilles d'hiver.

2° Le nerf sciatique moteur des grenouilles femelles est régulièrement plus sensible à l'action de la cocaïne que celui des mâles. Ce fait se retrouve aussi bien en hiver qu'au printemps.

3° La période d'ovulation chez les femelles n'influe pas d'une façon régulière sur la sensibilité du nerf moteur à la cocaïne.

4° Dans les conditions expérimentales, le poids n'exerce aucune influence sur l'action exercée par la cocaïne sur le nerf moteur.

5° Dans les limites restreintes où nous avons opéré, la température n'exerce pas une influence très régulière sur la réaction du nerf à la cocaïne.

6° Si nous comparons les résultats obtenus en 1926 par J. RÉGNIER et par nous-même en 1932, nous constatons que la cocaïne semble avoir agi dans la seconde série d'essais avec une intensité 5 à 8 fois plus grande que dans la première, fait que nous avons tendance à attribuer, aussi, à la différence existant dans les appareils utilisés.

Il s'en suit que, si l'on veut, par la technique que nous avons étudiée, apprécier le pouvoir anesthésique d'une substance anesthésique locale quelconque, comparativement au pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, il faut, d'une part tenir compte de la saison, du sexe des animaux et aussi, malgré l'incertitude des résultats, de la température de l'essai, d'autre part, opérer rigoureusement dans les mêmes conditions (et en même temps) pour l'examen des substances à étudier et pour l'établissement de la courbe dite de « concentration-action » du chlorhydrate de cocaïne, courbe qui doit servir à la comparaison.

Les résultats obtenus en s'appuyant sur les variations expérimentales de la rhéobase (mesure de la hausse), sous l'influence de doses diverses de chlorhydrate de cocaïne, sont moins réguliers que ceux que l'on obtient en s'appuyant sur les variations expérimentales (mesure de la baisse) de la chronaxie. Ceci vient donc à l'appui de l'opinion soutenue par L. LAPICQUE, que le premier de ces paramètres dépend des conditions expérimentales alors que le second (chronaxie) en est indépendant.

Si nous mesurons systématiquement le temps nécessaire pour obtenir soit un certain pourcentage de baisse de chronaxie, soit la baisse maxima, nous

n'obtenons aucune régularité dans les valeurs obtenues. Nous considérons donc, dans les conditions expérimentales où nous opérons (nerf formé de milliers de fibres nerveuses de qualités diverses et inégalement réparties) que le temps nécessaire pour obtenir une certaine action anesthésique n'est pas une bonne mesure de l'activité de la substance étudiée.

Si nous considérons plus spécialement la variation de chronaxie qui se produit sous l'influence *prolongée* de doses moyennes de chlorhydrate de cocaïne, nous ne pouvons pas nous rallier à la théorie d'après laquelle la première phase (baisse de chronaxie) correspondrait à une hyperexcitabilité, et la seconde phase (baisse maxima, plateau) ainsi que la troisième (hausse de chronaxie) à la véritable phase narcotique. Des essais poursuivis avec d'autres agents excitants que la décharge des condensateurs (coupures, pincement, chaleur, froid, agents chimiques), des essais effectués pour connaître la possibilité de retour du nerf à l'état normal à chacune de ces phases, enfin des recherches microscopiques, effectués sur le nerf soumis à l'action du chlorhydrate de cocaïne, nous ont amenée penser que les trois phases constituent toutes les trois la phase narcotique. La première et la seconde représenteraient la phase narcotique pure à son début, avec, vraisemblablement, action de la substance à la surface de la cellule nerveuse. La troisième, également réversible, n'est cependant plus la phase narcotique pure ; dès ce moment, vraisemblablement par pénétration de la substance narcotique à l'intérieur de la cellule, commence une phase plus spécialement toxique, qui se terminera par l'inexcitabilité.

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

1. — BERGENGREN (K.H.). — Action de l'adrenaline sur les vaisseaux sanguins. — *C.R. Soc. Biol.* T. 92, p. 635, 1925.
2. — BREMER ET RYLANT. — L'action locale de la strychnine sur les nerfs et les centres. *C. R. Soc. Biol.* T. 92, p. 1329, 1925.
3. — CARDOT (H.). — Les actions polaires dans l'excitation galvanique du nerf moteur et du muscle. — *Thèse Fac. Sc. Paris.* — Masson Ed., 1912.
4. — CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). — *Traité de physiol. norm. et path.* — Masson, Ed., T. 9, p. 183, 1933.
5. — CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). — Variations des paramètres caractéristiques de l'excitabilité des nerfs sous l'influence de l'électrotonus. — *C. R. Soc. Biol.* T. 76, p. 249, 1914.
6. — CARDOT (H.) et REGNIER (J.). — Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne ; action sur la chronaxie du nerf moteur. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 97, p. 1136, 1927.
7. — CHAMBON (M.). — Etude comparée des bromhydrates de scopolamine (Hyoscine) sur la chronaxie du système neuromusculaire de la grenouille. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 99, p. 512, 1928.
8. — DERIAUD (R.) et LAUGIER (H.). — Action comparée du chlorhydrate de cocaïne et de la syncaïne sur l'excitabilité. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 85, p. 324, 1921.
9. — DU BOIS-REYMOND (E.). — Untersuchungen über thierische Elektrizität, T. 2, p. 164, d'après LAUCROZ (A.), giftgewohnung der Nervenfasern. — *Arf. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 141, p. 248, 1929.
10. — FABRE (Ph.). — Sensibilité, temps propre, chronaxie des éléments excitables d'après la théorie cinétique et l'expérience. — *Journal de pathologie et physiologie générales*, T. 31, p. 313, 1933.
— Variations inverses de la rhéobase et de la chronaxie par électrotonus en accord avec une théorie cinétique de l'excitabilité. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 109, p. 942, 1932.

11. — FLAMM (S.). — Untersuchung über die Wirkung der Narkotika auf den Nerveu. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 138, p. 257, 1928.
12. — FREDERICQ (H.) et FLORKIN (M.). — Les variations saisonnières et expérimentales de la chronaxie des muscles lisses. — *Arch. inter. physiol.*, T. 28, p. 21, 1927.
13. — FROMHERZ (K.). — Über die Wirkung verschiedeuer gruppen der Lokalanästhetica im Lichte verschiedener untersuchungs methoden. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 93, p. 4, 1922.
14. — FUHNER (K.). — Nachweis und Bestimmung der gifte auf pharmakologischem wege. — *Hand. der biol. Arbeitsmethoden* de ABDERHALDEN. — Lief. 67, p. 494 et 527, 1922. — Uban und Schwarzenberg.
15. — HANDOWSKY (H.) et ZACHARIAS (R.). — Notizen über die Wirkung einiger Substanzen auf die Erregbarkeit der Nervus ischiadus des Frosches. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 100, p. 288, 1923.
16. — LAPICQUE (L. et M.). — A propos de la communication de M. CLUZET. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 62, p. 931, 1907.
17. — LAPICQUE (L. et GANDON (G.). — Réducteur de potentiel spécial pour la mesure de la chronaxie. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 91, p. 265, 1924.
18. — LAPICQUE (L. et M.) et LEGENDRE (R.). — Changement d'excitabilité des nerfs conditionné par une altération de leur gaine de myéline. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 158, p. 803, 1914.
19. — LAPICQUE (L. et M.) et LEGENDRE (R.). — Sur les altérations de la gaine de myéline produites par divers poisons nerveux. — *C. R. Ac. Sciences*, T. 158, p. 1592, 1914.
20. — LAPICQUE (L. et M.) et LEGENDRE (R.). — Présentation des photographies microscopiques montrant l'action de la cocaïne sur les fibres nerveuses. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 77, p. 54, 1914.
21. — LAUBENDER (W.). — Über die Wirkungssteigerung vou Lokalanästhetics durch bahneude Substanzen. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 137, p. 25, 1928.
22. — PACETTI (L.). — Studi sul letargo *Nota VII* sulla soglia di eccitazione del muscolo gastrocnemio e del nervo sciatico in « *Rana esculenta* » durante il letargo, il risveglio et la veglia allo stato normale e sotto l'influenza di vari farmaci. — *Riv. Biol.*, T. 6, p. 645, 1924.

23. — REGNIER (J.). — Méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. — *Thèse Doct. Méd.* Paris 1929, p. 116.
24. — REID (W.). — *Journ. of Physiol.*, T. 11, p. 312, 1890.
25. — RENTZ. — Von Mechanismus mehrphasischer wirkungen :
I Teil. — Die Phasen wirkungen der kokain-gruppe. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 135, p. 19, 1928.
II Teil. — Zusammenfassunf der Literatur und versuch einer allgemeinen wertung (Théorie) der Phasenwirkungen. — *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, T. 141, p. 183, 1929.
26. — SIVADJIAN. — Anesthésie et perméabilité (revue de pharmacodynamie) *B. S. P.*, T. 40, p. 292, 1933.
27. — VALETTE (G.). — Etude du mode de fixation de la cocaïne sur les fibres nerveuses. — *Thèse doct. Sc.*, Lyon 1930, p. 140.
28. — DE WAARD. — *Meeting of physiol.*, Amsterdam 1917, d'après BERGENGREN. — *C. R. Soc. Biol.*, T. 92, p. 635, 1925.
29. — WERTHEIMER (E.) et PAFFRATH. — *Pflügers Arch.*, T. 207, p. 254, 1925.
-

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I

Définition des paramètres de l'excitabilité (rhéobase et chronaxie). Variations qualitatives de ces paramètres sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action produite sur le nerf sciatique gastrocnémien de la grenouille.	
a) Données théoriques sur les mesures d'excitabilité Rhéobase et chronaxie	16
b) Instrumentation et technique.....	25
c) Variations de la chronaxie et de la rhéobase du nerf moteur sciatique gastrocnémien de <i>Rana esculenta</i> sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Exposé de quelques expériences typiques.....	31

CHAPITRE II

Mesure des anesthésies produites sur les troncs nerveux sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne.....	37
a) chronaxie normale des fibres motrices du sciatique gastrocnémien de grenouille (<i>Rana esculenta</i>).....	40
1° Influence de la saison.....	40
2° Influence de la température.....	45
3° Influence du poids.....	45
4° Influence du sexe.....	46
5° Influence de l'état de la femelle.....	47
6° Influence possible de l'appareillage utilisé.....	48
b) Variations de la sensibilité à la cocaïne des fibres motrices du sciatique de <i>Rana esculenta</i>	53
1° Influence de la saison.....	53
2° Autres facteurs de variation.....	56
3° Comparaison des résultats fournis par deux séries différentes de recherches.....	59
c) Comparaison des variations des deux paramètres de l'excitabilité (rhéobase et chronaxie) sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne.....	63
d) Influence du temps d'action sur les résultats des essais.	79

CHAPITRE III

Etude de la variation de la chronaxie produite par l'action prolongée de faibles doses de chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux moteur.....	88
A) Utilisation d'agents excitants autres que le stimulus électrique (coupure, pincement, agents chimiques, froid et chaleur).....	93
B) Essais effectués pour constater la réversibilité aux trois phases (baisse de chronaxie, baisse maxima-plateau, hausse de chronaxie).....	96
Lavage au liquide de Ringer.....	96
C) Examen des modifications morphologiques du nerf produites sous l'action du chlorhydrate de cocaïne..	106

CONCLUSIONS

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

VU, bon à imprimer :
Le Président de la Thèse,
H. COUTIÈRE.

VU :
Le Doyen de la Faculté,
Paul GUÉRIN.

VU et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

